

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mogadon® 5 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Mogadon enthält 5 mg Nitrazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (301,0 mg pro Tablette)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Mogadon 5 mg-Tabletten sind weiss, rund mit abgeschrägten Kanten. Jede Tablette hat einen Bruchspalt auf einer Seite und eine Prägung „^VMOG 5“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur kurzzeitigen Anwendung bei Schlafstörungen

Hinweis:

Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Behandlung soll mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden

- Erwachsene: 5 mg Nitrazepam.
Diese Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten reduziert oder bis auf 10 mg, stationär bis auf 20 mg, erhöht werden.

Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre)

Für Mogadon gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern.

- Andere Patientengruppen

Ältere und körperlich geschwächte Personen sowie Patienten mit Leber- und/oder Nierenschädigung sind besonders anfällig für die Nebenwirkungen von Mogadon. Die Dosierung soll hier die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosierung nicht überschreiten (2,5 bis 5 mg Nitrazepam). Bei älteren oder geschwächten Patienten hat eine Dosisreduktion

entsprechend der Reaktion des Patienten zu erfolgen, um Ataxie und exzessive Sedierung zu vermeiden. (siehe Abschnitt 4.4)

Bei Patienten mit organischen Hirnveränderungen soll die Dosierung 5mg nicht überschreiten. Bei Patienten mit chronischer Lungeninsuffizienz kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden 20 bis 30 Minuten vor dem Schlafengehen eingenommen. Sie können zerkaut oder ganz mit etwas Wasser (z. B. ½ Glas) oder in Flüssigkeit gelöst geschluckt werden.

Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung soll so kurz wie möglich sein. Sie soll, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus notwendig sein. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus soll nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandbildes erfolgen.

Es ist hilfreich, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie beim Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten – verringert werden kann.

Die Mogadon Therapie soll nicht abrupt unterbrochen werden; es soll ein langsames Ausschleichen erfolgen. Bei Anwendung von langwirksamen Benzodiazepinen soll zu Beginn der Behandlung eine routinemäßige Überprüfung der Dosis im Hinblick auf eine mögliche Dosisreduktion oder Verlängerung der Einnahmeintervalle zur Vorbeugung einer Überdosierung durch Akkumulation erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere, chronische Hyperkapnie; schwere Ateminsuffizienz, Schock Schlafapnoesyndrom
- akute Alkoholvergiftung oder Vergiftung mit anderen ZNS-dämpfenden Stoffen
- Myasthenia gravis
- spinale und zerebelläre Ataxie
- schwere Leberinsuffizienz
- Stillzeit
- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor dem Einsatz von Benzodiazepinen zur symptomatischen Behandlung sollte die zugrunde liegende Ursache für die Schlaflosigkeit ermittelt werden.

- Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Phobien, zwanghaften Verhalten, chronischen Psychosen oder psychotischen Erkrankungen nicht empfohlen.

- Benzodiazepine sollen nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden, da bei diesen Patienten hierdurch die Suizidgefahr erhöht werden kann. Eine bereits bestehende Depression kann durch die Behandlung mit Benzodiazepinen, einschließlich Nitrazepam, zum Ausbruch kommen, bzw. verschlechtert werden. In solchen Fällen ist die Behandlung mit Nitrazepam zu beenden. Die Möglichkeit eines Suizids sollte beachtet und größere Mengen von Nitrazepam nicht verordnet werden.
- Eine Behandlung mit Benzodiazepinen kann auch suizidale Stimmungen bei depressiven Patienten demaskieren und sollte daher nicht ohne adäquate antidepressive Behandlung durchgeführt werden.
- Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und/oder ZNS dämpfenden Substanzen soll vermieden werden. Die Wirkung von Nitrazepam kann dabei verstärkt werden und zu starker Sedierung und respiratorischer und/oder kardio-vaskulärer Depression führen (siehe Abschnitt 4.5)
- Bei Verlust oder Trauer kann durch Benzodiazepine die psychische Verarbeitung gehemmt werden.

Spezifische Patientengruppen

- Die Anwendung und Dosierung bei Patienten mit akuter oder chronischer respiratorischer Insuffizienz (z. B. COPD, Schlaf-Apnoe-Syndrom) ist sorgfältig abzuwägen, da Benzodiazepine bei diesen Risikopatienten zu einer schweren Atemdepression führen können.
- Epilepsie-Patienten:
Benzodiazepine können bei Patienten, die an Epilepsie, insbesondere am Lennox-Gastaut-Syndrom, leiden, tonisch-klonische Krampfstöße auslösen.
Bei antikonvulsiver Therapie soll Nitrazepam wie alle Petit-mal-Präparate gleichzeitig mit Barbituraten oder Hydantoinen verabreicht werden, um eine Verstärkung eines vorbestehenden Grand-mal-Leidens oder ein erstmaliges Auftreten von konvulsiven Krisen bei latentem Grand-mal zu vermeiden.
Bei epileptischen Patienten, die mit Nitrazepam oder anderen Benzodiazepinen behandelt werden, wird die Gabe von ANEXATE (Flumazenil = Benzodiazepinantagonist) nicht empfohlen. Der Benzodiazepin-Umkehrereffekt könnte bei diesen Patienten Konvulsionen auslösen (siehe auch Abschnitt 4.9. Überdosierung).
- Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese sind Benzodiazepine nur mit äußerster Sorgfalt anzuwenden.
- Ein Engwinkelglaukom ist vor einer Nitrazepam-Anwendung zu behandeln.

- Da Nitrazepam insbesondere bei Patienten mit Enzephalopathie und Schluckbeschwerden eine Hypersekretion in den Bronchien hervorrufen kann, soll bei diesen Patienten sorgfältig auf entsprechende Symptome geachtet werden.
- Ältere Patienten (ab 65 Jahre):
Bei älteren Personen sowie Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen oder reduziertem Allgemeinzustand, muss mit einer verstärkten Ansprechbarkeit auf Nitrazepam gerechnet werden, der durch eine vorsichtige individuelle Dosierung und regelmäßige Kontrollen, Rechnung zu tragen ist, um Ataxie und exzessive Sedierung zu vermeiden.

Die mögliche muskelerschlaffende Wirkung von Nitrazepam erhöht das Sturzrisiko, infolge dessen bei älteren Patienten vermehrt Knochenbrüche auftreten können

- Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit hepatischer Insuffizienz und / oder Enzephalopathie ist die Behandlung mit Nitrazepam sorgfältig abzuwägen, da Nitrazepam, wie alle Benzodiazepine, eine hepatische Enzephalopathie verschlechtern kann. Bei den betroffenen Patienten soll eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte durchgeführt und gegebenenfalls die Dosis verringert bzw. sorgfältig titriert werden.

Benzodiazepine sind bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

- Bei längerer Behandlungsdauer werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberwerte empfohlen, da es gelegentlich zu Blutdyskrasie oder Erhöhung der Leberenzyme kommen kann.

Amnesie

Benzodiazepine können auch im therapeutischen Dosisbereich eine anterograde Amnesie auslösen. Eine Amnesie wird zumeist einige Stunden nach der Einnahme beobachtet. Um das Risiko zu vermindern sollten Patienten darauf achten, dass sie nach Einnahme des Medikaments 7-8 Stunden ununterbrochen schlafen können (siehe 4.8).

Die Patienten sind darauf aufmerksam zu machen, dass vor allem zu Beginn der Therapie, Nitrazepam die geistige Aufmerksamkeit beeinträchtigen kann und sie keine Tätigkeiten verrichten sollen, welche volle geistige Aufmerksamkeit erfordern (z.B. das Bedienen von Maschinen oder Lenken von Fahrzeugen).

Es empfiehlt sich, die erste Einnahme von Nitrazepam an einem Wochenende und in gewohnter Umgebung vorzunehmen.

Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung

Bereits nach wiederholter Anwendung über wenige Wochen kann es zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber der hypnotischen Wirkung von Benzodiazepinen kommen.

Die Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Nitrazepam, kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit

der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist insbesondere bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese und bei Patienten mit signifikanten Persönlichkeitsstörungen erhöht.

Wird Nitrazepam in der geeigneten Dosierung zur kurzzeitigen Behandlung angewendet, ist das Risiko des Patienten eine Abhängigkeit zu entwickeln reduziert. Jedoch können Entzugsserscheinungen bereits nach Absetzen einer einwöchigen Behandlung auftreten.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein abrupter Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen, wie Kopfschmerzen, Ängstlichkeit, Spannungszuständen, Depression, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Schwitzen, Rebound-Phänomene, Dysphorie, Schwindel, Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit/Prickeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Körperkontakt, Wahrnehmungsveränderungen, unwillkürliche Bewegungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Halluzinationen/Delir, Krämpfe/Krampfanfälle, Tremor, Unterleibskrämpfe, Myalgie, körperliche Unruhe, Herzklopfen, Tachykardie, Panikattacken, Schwindel, Hyperreflexie, Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und Hyperthermie, begleitet (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Auftreten von Entzugsserscheinungen, insbesondere nach längerer Einnahmedauer zu vermeiden, sollte daher beim Absetzen von Mogadon die Dosis schrittweise reduziert werden. Krämpfe/Krampfanfälle treten bei Patienten, die bereits an einer Anfalls-Krankheit leiden oder die andere Arzneimittel (z.B. Antidepressiva), die die Anfallsbereitschaft erhöhen, einnehmen, vermehrt auf.

Rebound-Insomnie

Nach Absetzen des Arzneimittels kann eine Rebound-Schlaflosigkeit auftreten, ein vorübergehendes Syndrom, bei dem dieselben Symptome, die Anlass zu der Benzodiazepin-Behandlung gaben, in verstärkter Form wieder auftreten. Es kann auch von anderen Symptomen wie Stimmungsveränderungen, Angst oder Unruhe begleitet sein. Da das Risiko von Entzugsserscheinungen und Rebound-Effekten nach einem plötzlichen Therapieabbruch höher ist, ist die Dosierung zum Therapieende schrittweise zu verringern.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz als möglich sein und 4 Wochen nicht überschreiten (Ausnahme siehe 4.2).

Die Patienten sollen bei Behandlungsbeginn über die begrenzte Behandlungsdauer und darüber, dass die Dosis fortschreitend vermindert werden sollte, informiert werden. Weiters wäre es wichtig, die Patienten über mögliche „Rebound-Phänomene“ aufzuklären, um dadurch die Angst bei eventuell auftretenden Symptomen nach Absetzen des Medikaments zu nehmen.

Vor Dosiserhöhung oder abruptem Absetzen ist der Arzt zu Rate zu ziehen.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit Mogadon – Tabletten nicht auf eine Behandlung mit einem anderen Benzodiazepin mit kurzer Wirkdauer umgestellt werden darf, da ansonsten Entzugsserscheinungen auftreten können.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Es ist bekannt, dass es bei der Anwendung von Benzodiazepinen zu psychiatrischen sowie «paradoxen» Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnideen, Zornanfälle, Alpträume, verstärkte Muskelverkrampfungen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Demaskierung von Depressionen mit suizidalen Tendenzen und

anderen Verhaltensstörungen kommen kann. Benzodiazepine sollten daher nur mit besonderer Vorsicht, Personen mit Persönlichkeitsstörungen verschrieben werden. Beim Auftreten solcher Symptome soll die Einnahme beendet werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern sowie bei älteren Patienten größer (siehe 4.8).

Missbrauch von Benzodiazepinen ist bekannt. Der Patient soll Mogadon daher keinesfalls an Dritte weitergeben.

Hinweis

Jede Tablette enthält 301 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Risiko bei gleichzeitiger Einnahme mit Opioiden:

Die gleichzeitige Einnahme von Mogadon und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken muss die gleichzeitige Verschreibung sedativer Medikamente wie Benzodiazepine oder verwandter Arzneimittel, wie Mogadon, mit Opioiden Patienten vorbehalten bleiben, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht möglich sind.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, Mogadon gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, muss die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosisempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Betreuer (wenn möglich) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Nitrazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen (wie Alkohol, Barbiturate, Antipsychotika, Tranquilizern, Hypnotika, Anxiolytika, Analgetika, Narkotika, Antikonvulsiva, sedative Antihistaminika, Antihypertensiva und Betablocker) ist zu berücksichtigen, dass diese entweder den Effekt von Nitrazepam verstärken oder von letzterem in ihrer Wirkung verstärkt werden können (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die gleichzeitige Therapie von Nitrazepam mit Theophyllin oder Aminophyllin kann den sedativen Effekt von Benzodiazepinen reduzieren.

Die Kombination mit Narkoanalgetika (z.B. Opiaten) kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen mit Natriumoxybat kann die Wirkung von Natriumoxybat verstärken.

Die Anwendung von Mogadon bei älteren Patienten erfordert spezielle Beobachtung. Bei Anwendung von Mogadon in Kombination mit Antiepileptika können deren Nebenwirkungen und Toxizität stärker ausgeprägt sein, speziell im Falle von Hydantoin oder Barbituraten sowie bei Kombinationen, die diese Substanzen enthalten. Hier muss eine besonders sorgfältige Dosisermittlung zu Beginn der Therapie erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen verstärken. Hierzu zählen z.B. H₂-Blocker wie Cimetidin, Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol, manche Azol-Antimykotika, antiretrovirale Proteasehemmer, Antikonceptiva ("Pille"), Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Kalziumkanalblocker, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Disulfiram.

Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Clearance von Benzodiazepinen beschleunigen.

Die gemeinsame Anwendung von Baldrian kann die Wirkung von Nitrazepam verändern.

Während der Behandlung mit Mogadon soll kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Mogadon in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

Es sind keine Wechselwirkungen mit Antidiabetika und Antikoagulantien bekannt.

Opioide:

Die gleichzeitige Einnahme von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln, wie Mogadon, mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung müssen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Humandaten vor. In Studien an Mäusen und Ratten wurde eine Verminderung der Spermatogenese bei männlichen Tieren gezeigt.

Schwangerschaft

Nitrazepam passiert die Plazentaschranke. Der foetale/maternale Konzentrationsquotient liegt bei 0,6 in der Frühschwangerschaft und 0,9 in der Spätschwangerschaft.

Es gibt nur limitierte Daten von der Anwendung von Nitrazepam bei Schwangeren. Es gibt vereinzelte Berichte über kongenitale Anomalien bei Verabreichung sehr hoher Dosen von Nitrazepam beim Menschen.

Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3)

Hohe Dosierungen von Nitrazepam während der Frühträchtigkeit resultierten in Missbildungen bei Ratten, aber nicht bei Mäusen.

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.

Mogadon soll während der Schwangerschaft (besonders im 1. und letzten Trimenon) nicht angewendet werden, außer bei zwingender Indikation.

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

Wenn aus zwingenden Gründen Mogadon in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie unregelmäßiger fötaler Herzschlag, Hypotonie, Ateminsuffizienz, Hypothermie, und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

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

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Stillzeit

Nitrazepam geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher darf Mogadon in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Mogadon in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Bei einmaliger oder nur kurzfristiger Anwendung soll die Muttermilch für diese Zeit verworfen werden, wobei zu bedenken ist, dass die Halbwertszeit für Nitrazepam 30 bis 40 Stunden beträgt.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Mogadon, wie alle Arzneimittel dieser Art, die Fähigkeiten zur Durchführung qualifizierter Aufgaben beeinträchtigen kann. Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer (siehe auch 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Patienten sollten außerdem darüber informiert werden, dass Alkohol die Beeinträchtigungen intensivieren kann und deshalb während der Behandlung gemieden werden sollte.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem in den ersten Tagen der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige individuelle

Einstellung der Tagesdosen vermindert oder vermieden werden. Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer. Wegen der möglichen muskelerschlaffenden Wirkung ist Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen sind als Eigenschaft der Substanzklasse der Benzodiazepine zu betrachten und werden in folgenden CIOMS-Häufigkeitskategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Agranulozytose, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Hautreaktionen

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Emotionale Störungen, Verwirrheitszustände, Depression (bereits bestehende Depression kann demaskiert werden)

Gelegentlich: Delirium, Schlaflosigkeit, kognitive Beeinträchtigung

Selten: Libidoveränderung, Abhängigkeit, Entzugssyndrom, Stimmungsänderung, Angst, Unruhe, Drogenmissbrauch, Agitiertheit, Aggression, Wahn, Ärger, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen

Die Einnahme von Nitrazepam kann (auch unter therapeutischen Dosen) zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen; ein Abbrechen der Therapie kann Entzugserscheinungen (z.B. Reboundphänomene) hervorrufen (siehe 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Ebenso kann es zu einer psychischen Abhängigkeit kommen. Da das Risiko für Entzugssyndrome/Rebound-Effekte nach abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, sollte ein Ausschleichen der Behandlung erfolgen.

Missbrauch von Benzodiazepinen ist bekannt.

Erkrankungen des Nervensystems

Ältere Patienten sind anfälliger für Effekte von zentral dämpfenden Arzneimitteln.

Häufig: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, anterograde Amnesie

Gelegentlich: Gleichgewichtsstörungen, Hypokinesien, Tremor

Selten: Epilepsie, Vertigo

Nicht bekannt: Dysarthrie

Augenerkrankungen

Häufig: Diplopie
Selten: Sehstörungen

Gefäßkrankungen
Selten: Hypotension

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Atemdepression, vermehrte Bronchialsekretion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: abdominelle Beschwerden, Nausea

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz, Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome

Skellett-, Muskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht das Risiko für Stürze und daraus resultierende Frakturen bei älteren Patienten.

Häufig: Muskelschwäche
Selten: Muskelspasmen

Erkrankungen der Niere und der Harnwege
Häufig: Harnretention

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Müdigkeit
Gelegentlich: Ataxie
Selten: Reizbarkeit, Rebound-Effekte

Die gelegentlich auftretenden typischen Nebenwirkungen entsprechen den sedativen und muskelrelaxierenden Eigenschaften der Substanz und sind dosisabhängig. Nach entsprechender Dosisanpassung bilden sie sich von selbst zurück bzw. verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung. Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden. Treten bei der Anwendung von Benzodiazepinen, insbesondere bei älteren Patienten, psychiatrische sowie "paradoxe" Reaktionen auf, ist Nitrazepam abzusetzen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Nitrazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, es wurde zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen.

Daher ist bei jedem Fall einer Überdosierung zu beurteilen, ob mehrere Wirkstoffe involviert sind, zum Beispiel bei einem Suizidversuch. Symptome einer Überdosierung sind ausgeprägter bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder zentral dämpfenden Wirkstoffen.

Symptome einer Überdosierung:

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich - in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis - durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet. In leichteren Fällen können die Symptome von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Dysarthrie, Sehstörungen und Lethargie, in schweren Fällen Dystonie bis hin zu Ataxie, Hypotonie, Hypotension, Bewusstlosigkeit, zentraler Atemdepression, in seltenen Fällen Koma und in sehr seltenen Fällen zum Tod reichen.

Therapie der Überdosierung

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem – und Kreislaufkontrolle unter ärztlicher Beobachtung ausschlafen. Induziertes Erbrechen wird nicht empfohlen. Durch die Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption begrenzt werden. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen, jedoch kann diese in schweren Fällen als Maßnahme herangezogen werden. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Nitrazepamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Starke Überdosierungen können Koma, Areflexie, kardiorespiratorische Depression und Apnoe zur Folge haben. In diesen Fällen besteht die Behandlung in Verabreichung des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil in Verbindung mit anderen Reanimationsmaßnahmen wie:

- Überwachung von Herz-Kreislauf-System und Atmung (Intensivüberwachung),
- Assistierte oder kontrollierte Beatmung bei Apnoe,
- Infusion von kristalloider Lösung bei Hypotension;
- Magenspülung bei frühzeitiger Entdeckung bzw. Verabreichung von Aktivkohle

Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sollte nicht bei Epilepsiepatienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden, gegeben werden. Benzodiazepin-Antagonismus kann bei diesen Patienten Anfälle hervorrufen. (siehe Abschnitt 4.4)

Im Falle von Exzitation sollten Barbiturate nicht angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05CD02

Nitrazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine und bindet mit hoher Affinität an spezifische Benzodiazepinrezeptoren im ZNS mit besonders ausgeprägter schlafinduzierender Wirkung. Die sedative Wirkung tritt innerhalb von 30-60 Minuten ein. Bei der üblichen Dosierung von 5 bis 10 mg wird eine Schlafdauer von 6 bis 8 Stunden erreicht. Nitrazepam verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung auf unterschiedliche Neuronenverbände. Hieraus resultieren die spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekte. Darüber hinaus zeigt Nitrazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften. Nach Anwendung von Nitrazepam über einen längeren Zeitraum kann es zur Entwicklung einer Toleranz kommen. Die chronische Anwendung von Benzodiazepinen führt zu kompensatorischen Veränderungen im ZNS. GABA_A Rezeptoren werden durch Anpassung der Rezeptoren, intrazelluläre Mechanismen oder Änderungen im Neurotransmittersystem weniger empfindlich auf die kontinuierliche Gegenwart von Benzodiazepinen. Vermutlich co-existieren mehrere adaptive Mechanismen.

Mit dem Alter wurde eine verstärkte Ansprechbarkeit und ein verstärktes Vorkommen von ZNS Toxizität, besonders bei hohen Dosen, beobachtet. Daher sollte die Dosierung von 5mg bei älteren Patienten nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2). Die erhöhte ZNS Toxizität bei älteren Patienten scheint aufgrund von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren aufzutreten.

Bei der Anwendung von Nitrazepam, besonders bei einer Dosierung ab 10mg, wurden vermehrt psychomotorische und kognitive Störungen beobachtet. Insbesondere war die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.7). Die psychomotorischen Störungen wurden mit zunehmender Dauer der Anwendung verstärkt. In älteren Patienten sind die Auswirkungen deutlich größer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Mogadon wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht innerhalb von 2 h nach Einnahme maximale Plasmakonzentrationen. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung liegt bei ca.80%, mit einer hohen intra-individuellen Schwankungsbreite (53 bis 97 %). Die Ergebnisse über den Einfluss von Nahrungsmitteln im Zusammenhang mit der Resorption von Nitrazepam sind nicht eindeutig. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die maximalen Plasmakonzentrationen um bis zu 30 %.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Nitrazepam beträgt ca. 85 – 88 %. Das Verteilungsvolumen nimmt mit dem Alter zu. Bei jüngeren Personen beträgt das Verteilungsvolumen 2-2,5 l/kg, bei älteren Patienten 4,8l/kg.

Nach oraler Gabe von 5 mg Nitrazepam wurden maximale Plasmakonzentrationen von 35 bis 40 ng/ml gemessen. Nach Einnahme von 10 mg wurden zwischen 37 und 108 ng/ml (0,5 bis 5 h) erreicht.

Im Liquor cerebrospinalis macht die Konzentration von Nitrazepam 2 Stunden nach der Einnahme etwa 8%, nach 36 Stunden ca. 16% derjenigen im Plasma aus; sie entspricht damit etwa der nicht an Proteine gebundenen Wirkstoff-Fraktion im Plasma.

Bei kontinuierlicher Einnahme von 5 mg Nitrazepam täglich wird das Fließgleichgewicht (steady-state) mit Konzentrationen von etwa 40 bis 60 ng Nitrazepam pro ml Plasma um den 5. Tag erreicht. Eine Korrelation der klinischen Effekte mit den steady-state-Konzentrationen konnte nicht beobachtet werden.

Die optimale Wirkkonzentration dürfte bei 40 ng Nitrazepam pro ml Plasma liegen.

Nitrazepam passiert die Plazentaschranke und tritt in die Muttermilch über. Der foetale/maternale Konzentrationsquotient liegt bei 0,6 in der Frühschwangerschaft und 0,9 in der Spätschwangerschaft.

Biotransformation:

Die metabolische Umwandlung in der Leber besteht in einer Reduktion zur 7-Amino-Verbindung, die ihrerseits in 7-Acetamidonitrazepam (AANZ) umgewandelt wird. Diese Hauptmetabolite sind pharmakologisch inaktiv. Die Acetylierung kann genetisch determiniert schneller oder langsamer verlaufen, ohne dass sich hieraus Konsequenzen für die Dosierung ergeben. Daneben wird Nitrazepam in geringerem Umfang in 3-Stellung hydroxiliert und nachfolgend in einen pharmakologisch aktiven Metaboliten (3-Hydroxynitrazepam) konjugiert, der aber klinisch wenig relevant erscheint.

CYP3A4 und CYP2D6 sind im Metabolismus von Nitrazepam involviert. Nitrazepam ist weder ein Induktor noch ein Hemmer von metabolischen Enzymen.

Elimination:

Die Elimination erfolgt überwiegend renal. Im Urin erscheint nur etwa ein Prozent der oral verabreichten Dosis als unverändertes Nitrazepam (60% sind konjugiert). Die Clearance liegt bei etwa 50 bis 120 ml/min. Nur ein sehr geringer Teil wird dosisabhängig über die Faeces ausgeschieden.

Bei täglicher Gabe kumuliert Nitrazepam deutlich, da es relativ langsam eliminiert wird. Die Elimination von Nitrazepam aus dem Blut erfolgt biphasisch. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 30 Stunden (die Halbwertszeit im Liquor cerebrospinalis beträgt etwa 70h).

Im Alter nimmt wie bei Übergewichtigen die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit auf rund 40 Stunden zu, parallel mit einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie:

Mogadon passiert die Plazenta und erreicht in der Spätschwangerschaft im foetalen Plasma gleiche Konzentrationen wie im maternalen Plasma.

Es wurden Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen durchgeführt (Dosis: 1-300mg/kg/Tag). Bei einer Dosis von 100mg/kg/Tag

wurden multiple skelettale Defekte (Ratte) und fötale Resorption (Ratte und Kaninchen) beobachtet. Nitrazepam scheint dosis-abhängige teratogene Effekte bei der Ratte zu verursachen (teratogene Schwelle: 30mg/kg/Tag). Das Fehlen des teratogenen Effektes bei Mäusen, könnte durch die geringere Aktivität der N-Acetyltransferase und -deacetylase bzw. das Fehlen des AANZ Metabolismus bei der Maus bedingt sein. Nitrazepam führt bei der Ratte zu Störungen der Spermatogenese.

Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

Bei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten hat die Behandlung mit Einzeldosen von 100, 200 oder 300 mg/kg zwischen dem 10. und 14. Gestationstag zu unterschiedlichen Missbildungen bei der Nachkommenschaft geführt, u.a. zu Exenzephalus, Gaumenspalte, Mikrognathie, Schwanzverkürzung und -verdrehung sowie Extremitätendefekten.

In tierexperimentellen Untersuchungen an männlichen Sprague-Dawley-Ratten (6 Wochen alt), die 2 Wochen mit Tagesdosen von 80 mg/kg sowie 4 Wochen mit Tagesdosen von 20, 40 oder 80 mg/kg Nitrazepam behandelt wurden, fanden sich in den höher dosierten Gruppen eine Abnahme der Zahl der Spermienköpfe in den Hoden sowie eine zunehmende Zahl von Spermienkopfanomalien in den Hodenkanälchen.

Bei weiblichen Ratten war nach der Paarung mit männlichen Ratten, die 2, 4 und 9 Wochen 80 mg/kg Nitrazepam pro Tag erhielten, eine deutliche Abnahme der Gestationsrate auffällig. Die histologische Untersuchung der männlichen Tiere ergab unterschiedlich stark ausgeprägte lokalisierte Nekrosen im Keimepithel sowie eine Hyperplasie der Leydig-Zellen im Hoden.

Subchronische und chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden haben keine Hinweise auf toxische Effekte ergeben.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential:

Hinsichtlich des mutagenen Potentials von Nitrazepam lässt sich anhand der spärlichen zur Verfügung stehenden Literatur kein abschließendes Urteil bilden. Da in Tierversuchen an Ratten im Vergleich zur üblichen therapeutischen Höchstdosis extrem hohe Dosen (zwischen dem 1000- und 5000-fachen) verabreicht wurden, sind mutagene/karzinogene Wirkungen bei Patienten, die Nitrazepam erhalten, äußerst unwahrscheinlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackung

Es sind Packungen zu 10 und 50 Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 13096

9. DATUM DER ERTEILUNG DER DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.01.1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß §10 Absatz 4 Psychotropenverordnung