

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NITRAZEPAM-RICHTER 5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține nitrazepam 5 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 185 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite de culoare alb-gălbui, de formă rotundă, biconvexe, cu aspect uniform, margini intacte, structură compactă și omogenă, având gravat pe una din fețe „Ni”, iar pe cealaltă față un șanț median de rupere.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nitrazepam-Richter este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru tratamentul simptomatic al insomniei tranzitorii sau de scurtă durată.

Trebuie luată în considerare că insomnia poate fi simptomul altor afecțiuni fizice sau psihice pentru care există tratamente mai specifice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză recomandată. Doza maximă zilnică nu trebuie depășită.

La începutul tratamentului, pacientul trebuie monitorizat regulat pentru a scădea, dacă este necesar, doza sau frecvența administrării, în vederea prevenirii supradozajului prin acumulare.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil; în general aceasta variază de la câteva zile la 2 săptămâni, cu un maximum de 4 săptămâni, incluzând și perioada de scădere progresivă a dozelor. În cazuri speciale durata tratamentului poate fi prelungită, dar această decizie trebuie luată numai după monitorizarea și reevaluarea stării pacientului.

Tratamentul cu Nitrazepam-Richter nu trebuie întrerupt brusc, ci prin reducerea progresivă a dozelor datorită posibilității apariției fenomenului de „rebound” (vezi pct. 4.4).

Adulți

Doza zilnică recomandată este de 5-10 mg nitrazepam, imediat înainte de culcare.

Grupe speciale de pacienți

Timpul de înjumătățire prin eliminare al nitrazepamului poate crește substanțial la vârstnici, pacienți debilitați și pacienți cu insuficiență renală sau hepatică cronică. Se recomandă inițierea tratamentului cu aproximativ jumătate din doza recomandată pentru adulți, adică cu 2,5-5 mg nitrazepam.

La pacienți cu insuficiență respiratorie cronică, poate fi necesară reducerea dozei.

Ulterior, doza poate fi crescută treptat și în funcție de tolerabilitatea pacientului față de nitrazepam.

La pacienții care prezintă leziuni organice ale creierului, doza de nitrazepam nu trebuie să depășească 5 mg.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

La adolescenți cu vârsta peste 12 ani, tratamentul trebuie individualizat în funcție de vârstă, nivel de dezvoltare, stare generală și răspuns individual la tratament.

Pacienților din această categorie de vârstă Nitrazepam-Richter poate fi prescris ca hipnotic numai în cazurile în care acesta este absolut justificat (de exemplu, pentru atenuarea pavorului nocturn sau somnambulismului). În funcție de vârsta pacientului, pot fi administrate 2,5-10 mg nitrazepam, imediat înainte de culcare.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Nitrazepam-Richter este contraindicat copiilor cu vârsta mai mică de 12 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Nitrazepam-Richter este destinat administrării pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Primul trimestru de sarcină; alăptare (vezi pct. 4.6).

Dependență de medicamente sau de droguri, dependență de alcool.

Intoxicație cu alcool sau cu alte substanțe psihotrope.

Insuficiență respiratorie severă.

Sindrom de apnee în somn.

Insuficiență hepatică severă.

Miastenia gravis.

Insomnie indusă de medicamente.

Copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

În epilepsie de lob temporal sau alte epilepsii focale, utilizarea de nitrazepam nu este recomandată, nici măcar ca hipnotic.

Nitrazepam-Richter nu trebuie utilizat ca tratament de primă linie pentru depresie, anxietate asociată cu depresie, stare obsesivă sau de fobie, sau psihoză.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toleranță

În urma utilizării repetate timp de câteva săptămâni poate apărea o anumită scădere a eficacității efectelor hipnotice ale benzodiazepinelor.

Dependență

Utilizarea benzodiazepinelor poate determina instalarea unei dependențe fizice sau psihice. Riscul instalării dependenței crește odată cu doza și cu durata tratamentului; de asemenea, riscul este mai mare la pacienții care prezintă antecedente de dependență medicamentoasă, abuz de alcool sau de droguri sau tulburări de personalitate marcate. La acești pacienți este esențială monitorizarea periodică, evitarea prescrierii de rutină, iar întreruperea tratamentului trebuie făcută progresiv, cu reducerea treptată a dozelor.

Odată ce dependența fizică s-a instalat, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj. Acestea includ: depresie, cefalee, mialgii, nervozitate, anxietate extremă, stare de tensiune, neliniște, agitație, confuzie, modificări ale dispoziției, iritabilitate, transpirații și diaree. În cazurile severe pot apărea: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și parestezie la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot sau contact fizic, halucinații sau crize epileptice. Rar, întreruperea tratamentului cu doze excesive poate provoca stare confuzională, manifestări psihotice și convulsii.

În cazul utilizării benzodiazepinelor cu durată lungă de acțiune, este importantă avertizarea împotriva trecerii la o benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, deoarece pot apărea simptome de sevraj.

Au fost raportate cazuri de abuz de benzodiazepine.

Insomnie de „rebound”

După întreruperea tratamentului poate să apară un sindrom tranzitoriu, în care simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină reapar cu intensitate mărită (insomnie de „rebound”). Sindromul poate fi însoțit și de alte reacții, cum sunt modificări ale dispoziției, anxietate sau neliniște. Deoarece riscul manifestării fenomenului de sevraj sau al celui de „rebound” este mai mare la întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă ca dozele să fie reduse progresiv.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2). Aceasta nu trebuie să depășească 4 săptămâni, incluzând și perioada de scădere progresivă a dozelor. Prelungirea duratei tratamentului dincolo de această perioadă necesită reevaluarea stării pacientului.

Poate fi util ca pacientul să fie informat, la începerea tratamentului, asupra faptului că acesta va avea o durată limitată și să i se explice exact modul în care vor fi reduse progresiv dozele. Este important ca pacienții să fie conștienți de posibilitatea apariției fenomenului de „rebound”, astfel minimalizând anxietatea determinată de eventuala apariție a acestor simptome după întreruperea tratamentului.

Utilizarea Nitrazepam-Richter în mod regulat, pentru perioade îndelungate de timp, poate să determine dezvoltarea dependenței și insomniei de „rebound”; întreruperea bruscă poate să determine apariția simptomelor de sevraj care pot apărea câteva săptămâni mai târziu.

Amnezie

Benzodiazepinele pot induce amnezie anterogradă. Aceasta apare, de obicei, la 1-2 ore după administrarea medicamentului și poate să dureze până la câteva ore. Din acest motiv, pentru a reduce acest risc, pacienții trebuie să se asigure că pot dormi fără întrerupere timp de 7-8 ore după luarea medicamentului.

Dacă pacientul se trezește în timpul activității maxime a substanței active, capacitatea acestuia de a aminti poate fi alterată.

În caz de pierdere sau doliu, prelucrarea emoțională poate fi inhibată de către benzodiazepine.

Reacții psihice și paradoxale

Se cunoaște apariția de reacții cum ar fi neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte efecte adverse de tip comportamental la utilizarea benzodiazepinelor. Dacă aceste reacții apar, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Apariția acestor reacții este mult mai probabilă la copii și vârstnici.

Riscul asociat utilizării concomitente a opioidelor

Utilizarea concomitentă a Nitrazepam-Richter și a opioidelor poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, cum este Nitrazepam-Richter, cu opioide, trebuie să fie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie cu privire la prescrierea medicamentului Nitrazepam-Richter concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi de asemenea recomandarea generală privind doza la pct. 4.2).

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, este puternic recomandată informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc (acolo unde este cazul) cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici și pacienți debilitați

Este necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

La vârstnici, datorită efectului miorelaxant există riscul căderii și, prin urmare, al fracturilor de șold, mai ales la scularea în timpul nopții.

Pacienți cu insuficiență respiratorie cronică, afecțiuni renale sau hepatice cronice, porfirie, slăbiciune musculară sau leziuni organice ale creierului

La pacienți cu insuficiență respiratorie cronică și la cei cu afecțiuni renale sau hepatice cronice, porfirie sau slăbiciune musculară, se recomandă prudență și poate fi necesară reducerea dozei.

La pacienți cu leziuni organice ale creierului este necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

Benzodiazepinele sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (risc de encefalopatie) sau insuficiență respiratorie severă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu depresie, anxietate asociată cu depresie sau cu tulburări de personalitate

Nitrazepam-Richter nu trebuie administrat singur pentru tratarea depresiei sau anxietății asociate cu depresie, deoarece poate favoriza tendințele suicidare la acești pacienți.

Nitrazepam va fi prescris cu multă precauție pacienților cu tulburări de personalitate.

Copii și adolescenți

Benzodiazepinele nu trebuie administrate la copii fără evaluarea atentă a necesității acestora; durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi și pct. 4.2 și 4.3).

Excipienți

Nitrazepam-Richter conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alcool

În timpul tratamentului cu Nitrazepam-Richter este esențială abținerea strictă, deoarece nitrazepamul și alcoolul își pot potența reciproc efectele. Pacienții trebuie atenționați despre interacțiunea sinergică între nitrazepam și alcool sau alți agenți psihotropi (vezi și pct. 4.7).

Tratamentul cu Nitrazepam-Richter necesită precauție în cazul următoarelor interacțiuni și circumstanțe:

- în combinație cu alți agenți psihotropi: antipsihotice, anxiolitice, antidepresive, hipnotice, anticonvulsivante, anestezice, antihistaminice sedative – deoarece aceste substanțe active pot accentua efectul inhibitor al nitrazepamului asupra SNC;
- opioide – utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepine sau medicamente asociate, cum este Nitrazepam-Richter, cu opioide, crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces datorită efectului deprimant adițional al SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

- În cazul utilizării concomitente cu opioide poate avea loc o intensificare a euforiei, determinând un risc crescut de apariție a dependenței psihice.
- miorelaxante utilizate în chirurgie – deoarece astfel de combinații pot potența efectul nitrazepamului determinând o sedare accentuată;
- cimetidină, disulfiram și fluvoxamină – pot inhiba metabolizarea nitrazepamului și astfel pot cauza concentrații plasmatice crescute și sedare excesivă;
- nabilonă – poate potența efectul sedativ al nitrazepamului;
- rifampicină – poate accelera eliminarea nitrazepamului datorită acțiunii sale inductoare enzimatice;
- compuși cu acțiune inhibitoare asupra unor enzime hepatice (în special cele ale citocromului P450) – pot intensifica acțiunea benzodiazepinelor. Într-o măsură mai mică acest lucru este valabil și în cazul benzodiazepinelor care sunt metabolizate exclusiv prin conjugare.
- ritonavir – nivelurile plasmatice ale benzodiazepinelor pot crește în timpul utilizării concomitente cu ritonavir;
- omeprazol – utilizarea prelungită de omeprazol poate determina inhibiția metabolismului, și astfel a clearance-ului nitrazepamului;
- cisapridă – crește absorbția gastro-intestinală a benzodiazepinelor orale, astfel poate rezulta o creștere tranzitorie a efectului sedativ;
- în cazul utilizării concomitente, nitrazepamul poate accentua efectul hipotensiv al antihipertensivelor, nitraților, diureticelor, al metildopa, în timp ce lofexidina poate accentua efectul sedativ;
- benzodiazepinele pot antagoniza efectele levodopa;
- benzodiazepinele pot modifica (crește sau scadea) concentrațiile plasmatice ale fenitoinii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării nitrazepamului în timpul sarcinii nu a fost demonstrată prin studii clinice sau experimente la animale.

Într-un studiu caz-control, prospectiv, cazurile a 107 femei însărcinate cu tentativă de suicid care au utilizat doze mari (doza medie a fost de 204 mg) de nitrazepam, singur sau în combinație cu alte substanțe active, au fost evaluate; 43 de femei au dat naștere la nou-născuți vii. Dintre cei 43 nou-născuți expuși, 13 (30,2%) au fost afectați de malformații congenitale (de exemplu, hernie inghinală congenitală, torticolis, pectus excavatum, talipes equinovarus) iar din grupul de control alcătuit din 29 de nou-născuți, 3 (10,3%). Dintre cele 43 de femei însărcinate autointoxicate, 24 (55,8%) au comis tentativă de suicid cu nitrazepam, singur sau cu alte medicamente, între a 3-a și a 12-lea săptămână a sarcinii, adică în perioada critică pentru malformațiile congenitale majore.

Din acest motiv nitrazepamul trebuie contraindicat în timpul primului trimestru de sarcină și evitat în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Utilizarea regulată a comprimatelor de nitrazepam în fazele târzii ale sarcinii trebuie evitată datorită riscului de sindrom de sevraj la nou-născuți.

La administrarea unor doze mari în fazele târzii ale sarcinii sau în timpul travaliului, au fost raportate iregularități ale ritmului cardiac fetal, și hipotermie, hipotonie, dificultăți la supt și deprimare respiratorie la nou-născut.

Dacă Nitrazepam-Richter este prescris la o femeie aflată la vârstă fertilă, aceasta trebuie avertizată să ceară sfatul medicului, dacă dorește să rămână gravidă sau dacă suspectează că a rămas gravidă, astfel încât medicul să poată decide oprirea terapiei.

Alăptarea

Nitrazepam se excretă în laptele matern în care concentrația variază în funcție de nivelurile plasmatice. Din acest motiv comprimatele de nitrazepam sunt contraindicate mamelor care alăptează. Dacă a avut loc o expunere la nitrazepam a nou-născutului, înghițirea și salivația trebuie atent monitorizate (datorită riscului de dificultate la supt, somnolență și pneumonie de aspirație).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Benzodiazepinele, inclusiv nitrazepamul, pot afecta negativ capacitatea de a lua decizii, pot prelungi timpul de reacție, și astfel pot reduce atât performanța psihomotorie, cât și capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În timpul tratamentului cu nitrazepam, respectiv sub efectul nitrazepamului, conducerea de vehicule sau angajarea în activități potențial periculoase (folosirea utilajelor, munca la înălțime) sunt asociate cu un risc crescut de accidentare și din acest motiv acestea trebuie evitate. Aceste restricții trebuie individualizate luând în considerare timpul de înjumătățire prin eliminare, care poate crește de mai multe ori atât la vârstnici, cât și la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. De asemenea, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje sunt influențate de somnolența și tulburările de echilibru apărute ocazional în a doua zi, după administrarea în seara precedentă.

Somnul insuficient poate crește probabilitatea scăderii vigilenței.

Pacienții trebuie atenționați să nu consume băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Nitrazepam-Richter, deoarece alcoolul poate intensifica efectul negativ asupra acestor activități și crește considerabil riscul de accidente. (A se vedea și pct. 4.5, secțiunea „Alcool”).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: neutropenie

Tulburări psihice

*Frecvente**: confuzie, lipsa emoțiilor

Rare: anxietate, scăderea libidoului

Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente**: amețeli, ataxie, somnolență în timpul zilei, cefalee, vigilență scăzută.

Rare: tulburări de echilibru

Tulburări oculare

*Frecvente**: diplopie

Rare: afectare a vederii

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: vertij

Tulburări vasculare

Rare: hipotensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: creșterea secreției bronșice

Tulburări gastro-intestinale

Rare: disconfort abdominal, hipomotilitate gastro-intestinală

Tulburări hepatobiliare

Rare: icter

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupții cutanate tranzitorii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Frecvente**: slăbiciune musculară

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: retenție urinară

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: tulburări menstruale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente**: fatigabilitate

Rare: reacții idiosincrazice induse de medicament

* Aceste fenomene sunt dependente de doză și apar predominant la începutul tratamentului, și în general dispar în urma administrării repetate.

Toleranță

În urma utilizării repetate timp de câteva săptămâni poate apărea o anumită scădere a eficacității efectelor hipnotice ale benzodiazepinelor.

Dependență

Utilizarea benzodiazepinelor (chiar și în doze terapeutice) poate determina instalarea unei dependențe fizice și psihice: întreruperea tratamentului poate să inducă fenomen de sevraj (vezi pct. 4.4, secțiunea „Dependență”) sau de „rebound”, un sindrom tranzitor, în care simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină reapar cu intensitate mărită. Acesta poate fi însoțit de alte reacții, incluzând modificări ale dispoziției, anxietate și neliniște. Deoarece riscul fenomenului de sevraj sau al celui de „rebound” este mai mare la întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă ca dozele să fie reduse progresiv. Au fost raportate cazuri de abuz de benzodiazepine.

Amnezie

Amnezie anterogradă poate apărea la doze terapeutice, riscul acesteia crescând la doze mai mari. Efectele amnestice pot fi însoțite de comportament inadecvat.

Reacții psihice și paradoxale

Efecte rare de tip comportamental care includ agresivitate, confuzie, neliniște, agitație, iritabilitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, tulburări psihotice și comportament neadecvat. Apariția acestor reacții este mai probabilă la copii și vârstnici.

Depresia preexistentă poate fi demascată în timpul tratamentului cu benzodiazepine, cu tendințe suicidare.

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt în mod special sensibili la efectele substanțelor cu acțiune inhibitoare la nivel central.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Simptomele supradozajului cu nitrazepam sunt manifestări ale depresiei SNC (slăbiciune musculară, confuzie, scăderea vigilenței) sau excitație paradoxală. Supradozajul extrem poate induce comă, areflexie, depresie cardiorespiratorie (hipotensiune arterială, tahicardie) și apnee. Ingestia anterioară a altor inhibitoare SNC, anticonvulsivante sau alcool poate intensifica aceste semne și simptome.

Abordare terapeutică

Dacă supradozajul cu nitrazepam este descoperit devreme trebuie induse vărsături (în termen de o oră) dacă pacientul este conștient sau lavaj gastric, cu protejarea căilor respiratorii, dacă pacientul este inconștient. Dacă golirea stomacului nu prezintă niciun avantaj, trebuie să se administreze cărbune activat pentru a reduce absorbția.

Parametrii cardiorespiratori și renali trebuie monitorizați continuu. Tratamentul simptomatic și suportiv trebuie să includă menținerea permeabilității căilor respiratorii, administrarea de lichide pe cale intravenoasă, și, în caz de nevoie, ventilație mecanică și susținerea circulației prin administrarea de substanțe vasotonice. Poate fi administrat flumazenil, antagonistul specific al receptorilor benzodiazepinici. Acest lucru, totuși, impune prudență, deoarece flumazenilul poate induce convulsii epileptice când se administrează pacienților tratați cu benzodiazepine sau dependenți de benzodiazepine (inclusiv de nitrazepam).

Eficacitatea dializei este limitată.

Dozele foarte mari de nitrazepam, administrate singure sau în combinație cu alte medicamente, utilizate pentru tentativă de suicid în timpul sarcinii, au condus la o rată înaltă de malformații congenitale (vezi pct. 4.6).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, derivați de benzodiazepine, codul ATC: N05CD02.

Efectele nitrazepamului sunt atribuite inhibiției intensificate ale sinapselor GABA-ergice (sinapse cu acid gama-aminobutiric ca neurotransmițător). Aceasta crește pragul de stimulare în primul rând la nivelul sistemului limbic, formațiunilor subcorticale, talamusului, hipotalamusului și hipocampusului.

Nitrazepamul nu interferează cu funcțiile corticale și induce o stare mentală similară somnului fiziologic. La nivelul sistemului nervos central GABA este principalul neurotransmițător inhibitor. Receptorul GABA_A reprezintă un situs alosteric de legare pentru inhibitorii SNC, cum sunt benzodiazepinele (incluzând nitrazepamul). Agoniștii receptorilor benzodiazepinici posedă acțiune anxiolitică, anticonvulsivantă, sedativ-hipnotică și miorelaxantă. Acești agenți nu exercită inhibiție generală asupra neuronilor.

Legarea benzodiazepinelor la receptorii GABA_A crește afinitatea receptorului pentru GABA. Acest lucru rezultă în activarea prelungită a canalului de clor localizat pe complexul de receptor. Influxul consecvent de clorură în neuroni hiperpolarizează membrana celulară și inhibă transmisia neuronală. Au fost identificate diferite subtipuri ale receptorilor benzodiazepinici (1-6) ca fiind componente ale complexului de receptor GABA_A.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nitrazepamul se absoarbe rapid și bine din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă se atinge în interval de 2 ore de la ingestie. În circulația sistemică, nitrazepamul se leagă puternic de proteinele plasmatic.

Distribuire

Nitrazepamul este foarte liposolubil și trece prin bariera hematoencefalică. Efectul său se instalează după 30 de minute și durează timp de 6-8 ore; timpul de înjumătățire plasmatică este lung (18-36 ore, și peste 40 ore la vârstnici). Starea de echilibru se atinge în 5 zile.

Metabolizare

Nitrazepamul se metabolizează în ficat în principal prin nitroreducere și acetilare. După un vârf inițial, concentrația plasmatică scade abrupt la 4 ore de la ingestie, și apoi apare un al doilea vârf între orele 6-8.

Eliminare

Nitrazepamul se excretă în mare parte sub formă de metaboliți prin urină; restul (maximum 20% din doza administrată) se excretă prin materiile fecale.

La vârstnici și la pacienți cu insuficiență hepatică (ciroză hepatică) metabolizarea hepatică este redusă și, ca urmare, scade clearance-ul total cu creșterea concentrațiilor în platou, a fracțiunii libere și a timpului de înjumătățire plasmatică. De aceea, se recomandă reducerea dozei la această categorie de vârstă, cel puțin la începutul tratamentului (vezi pct. 4.2).

Administrarea repetată poate duce la cumulare.

Nitrazepamul trece prin bariera placentară. Se excretă în laptele matern, unde concentrația variază în funcție de concentrația plasmatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doza letală acută (DL₅₀) la șoareci: 78 mg/kg corp după administrare intravenoasă, 340 mg/kg corp după administrare intraperitoneală și 430 mg/kg corp după administrare subcutanată.

La administrarea intraperitoneală a unei doze de 2 mg/kg corp, nitrazepamul inhibă motilitatea spontană și prelungește durata somnului indus de hexobarbital.

O doză de 1,5 mg/kg corp alterează substanțial coordonarea motorie, în timp ce o doză de 2,5 mg/kg corp oferă protecție completă împotriva șocului electric.

Efectul său analgezic a fost demonstrat prin mai multe metode. Nitrazepamul nu influențează glicemia, respirația și nu are efect de lungă durată asupra circulației. Nu are activitate antihistaminică. Efectul său hipnotic este mai pronunțat la iepuri și câini decât la rozătoare mai mici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon de cartofi
Stearat de magneziu
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9762/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro/>.