

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mogadan 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette Mogadan enthält 5 mg Nitrazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 301 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer bis cremefarbene Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung „V“ über „MOG 5“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen
Hinweis:
Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.
- Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei Schlafstörungen:

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Mogadan wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser) eingenommen.

Erwachsene

Erwachsene erhalten 2,5–5 mg Nitrazepam, als Höchstdosis 10 mg Nitrazepam.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten 2,5 mg Nitrazepam, als Höchstdosis 5 mg Nitrazepam.

Andere Patientengruppen

Ältere, geschwächte Patienten oder Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen sind besonders anfällig für die Nebenwirkungen von Mogadan. Die Dosierung sollte hier die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosierung nicht überschreiten. Bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen sollte die Dosierung 5 mg nicht überschreiten.

Bei Patienten mit chronischer Lungeninsuffizienz kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einen längeren Zeitraum kann ein langsames Ausschleichen notwendig sein. Möglicherweise ist eine Unterstützung durch Spezialisten angezeigt. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus notwendig sein.

Eine Verlängerung der Behandlung über 4 Wochen hinaus sollte nicht ohne erneute kritische Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Es ist angebracht, 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 Mogadan Therapie sollte nicht abrupt unterbrochen werden; es sollte ein langsames Ausschleichen erfolgen. Bei Anwendung von langwirksamen Benzodiazepinen sollte 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.

Bei BNS-Krämpfen:

Säuglinge und Kleinkinder erhalten als Tagesdosis 2,5–5 mg Mogadan in einer Einzeldosis mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitrazepam, anderen Benzodiazepinen bzw. einem anderen Bestandteil des Arzneimittels
- Myasthenia gravis
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese
- Atemdepression, schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- spinale und zerebellare Ataxien
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- akute Lungeninsuffizienz
- 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.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Mogadan und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Mogadan zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Mogadan zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranzentwicklung

Nach Einnahme von Benzodiazepinen über einige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder bei Patienten mit ausgeprägter Persönlichkeitsstörung in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht. Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Depression, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Nervosität, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit, Stimmungswechsel, Rebound-Schlaflosigkeit, Schwitzen, Diarrhoe und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. Über Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet.

Absetzerscheinungen

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Es sollte kein Wechsel von langwirksamen Benzodiazepinen auf ein kurzwirksames Benzodiazepin erfolgen, da Entzugssymptome auftreten können.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte bei der Indikation „Schlafstörungen“ so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass nach erfolgter Arzneimittelaufnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

Die Amnesie kann einige Stunden nach Einnahme auftreten und über mehrere Stunden anhalten.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktion

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verkrampfungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Demaskierung von Depressionen mit suizidalen Tendenzen und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Diese Reaktionen können ausgeprägt sein und treten häufiger bei älteren Personen auf. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen mit Benzodiazepinen erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung mit Alkohol/zentral dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Nitrazepam mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Substanzen soll vermieden werden, da dies zu einer Verstärkung des klinischen Effekts von Nitrazepam, inklusive schwerer Sedierung, klinisch relevanter Atem- und/oder kardiovaskulärer Depression führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Benzodiazepine sind nicht zur Behandlung von chronischen Psychosen, Phobien oder Zwangsstörungen geeignet. Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen. Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt und so das Risiko eines Suizids erhöht werden.

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierdurch das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz auf Grund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

Wird der Patient während der maximalen Wirkaktivität aufgeweckt, kann das Aufwachen verzögert sein.

Bei Verlust oder Trauer kann durch Benzodiazepine die psychische Verarbeitung gehemmt werden.

Säuglinge und Kleinkinder

Mogadan sollte mit besonderer Vorsicht bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden und die Patienten sollten auf Anzeichen von Hypersalivation und verstärkter Bronchialsekretion hin überwacht werden. Vorsicht gilt auch bei Vorerkrankungen wie Dysphagie, gastroösophagealem Reflux und Aspirationstendenzen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine verstärkte Intensität und eine erhöhte Inzidenz von ZNS Toxizität wurde bei älteren Patienten speziell bei höheren Dosierungen beobachtet. Daher sollte die Dosierung von Mogadan bei älteren Patienten 5 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht die Gefahr von Stürzen und daraus resultierenden Hüftfrakturen speziell bei älteren Patienten beim nächtlichen Aufstehen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mogadan nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrazepam mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika
- Analgetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Barbiturate
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium

Opiode

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

Gleichzeitige Anwendung von Theophyllin oder Aminophyllin kann die sedativen Effekte von Benzodiazepinen reduzieren.

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

Die Anwendung von Mogadan bei älteren Patienten erfordert spezielle Beobachtung.

Gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen mit Natriumoxybat kann die Wirkung von Natriumoxybat verstärken.

Bei Anwendung von Mogadan 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 Dosierungsmittlung zu Beginn der Therapie erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken. Hierzu zählen z. B.

- H₂-Blocker wie Cimetidin
- einige Azol-Antimykotika
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol
- antiretrovirale Proteaseinhibitoren
- Kalziumkanalblocker
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)
- Disulfiram
- Antikonzeptiva
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin

Bekannte Enzyminduktoren, z. B. Rifampicin oder Johanniskraut, können die Clearance von Benzodiazepinen beschleunigen.

Gleichzeitige Einnahme von Baldrian kann den Effekt von Nitrazepam verstärken oder reduzieren.

Gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen mit Antihypertensiva oder Betablockern kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva oder Betablockern verstärken.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nitrazepam passiert die Plazentaschranke (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen nur wenige Informationen über die Anwendung von Nitrazepam bei schwangeren Frauen vor.

Es gibt vereinzelte Berichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung beim Menschen unter hohen Dosen Nitrazepam (Überdosierungen und Vergiftungen). In einigen epidemiologischen Studien gab es Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten bei einer Einnahme von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Mogadan sollte während der Schwangerschaft, speziell während des ersten und des letzten Trimesters, nur bei zwingender Indikation verordnet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt bezüglich Absetzen des

Produktes im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft zu kontaktieren. Kinder, deren Mütter 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 Mogadan in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Unregelmäßigkeiten bei der fötalen Herzfrequenz, Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

Stillzeit

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

Fertilität

Humandaten sind nicht verfügbar. Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen und Ratten wurde eine Beeinträchtigung der Spermatogenese unter Nitrazepam bei männlichen Tieren beobachtet.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Mogadan, 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 Abschnitt 4.5). Patienten sollten außerdem darüber informiert werden, dass Alkohol die Beeinträchtigungen intensivieren kann und deshalb während der Behandlung gemieden werden sollte.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann Mogadan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt

(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen: Da das Risiko für Entzugssyndrome/Rebound-Effekte nach abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, sollte ein Ausschleichen der Behandlung erfolgen.

Erkrankungen des Nervensystems: Ältere Patienten sind anfälliger für Effekte von zentral dämpfenden Arzneimitteln.

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

Siehe Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Bluterkrankungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Allergische Hautreaktionen
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Emotionale Erkrankungen, Verwirrheitszustände, Depression (vorbestehende Depression kann demaskiert werden)
	Gelegentlich	Delirium, Schlaflosigkeit, kognitive Beeinträchtigung, Libidostörung
	Selten	Abhängigkeit, Entzugssyndrom, Stimmungsänderung, Angst, Unruhe, Drogenmissbrauch, Agitiertheit, Aggressionen, Wahn, Ärger, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, anterograde Amnesie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörungen, Hypokinesien, Tremor
	Selten	Epilepsie, Vertigo
	Nicht bekannt	Dysarthrie
Augenerkrankungen	Häufig	Doppeltsehen
	Selten	Sehverschlechterung
Gefäßerkrankungen	Selten	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atemdepression, vermehrte Bronchialsekretion
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Abdominelle Beschwerden
	Selten	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelschwäche
	Selten	Muskelspasmen
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Ataxie
	Selten	Reizbarkeit, Rebound-Effekte
	Nicht bekannt	Sturzgefahr

4.9 Überdosierung

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

Symptome der Überdosierung

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dys-tonie bis hin zu Ataxie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression, Koma und in seltenen Fällen zum Tod reichen können.

Therapie der Überdosierung

Bei der Behandlung einer Arzneimittelüberdosierung sollte beachtet werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen eingenommen wurden.

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle 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 eine Maßnahme darstellen. In schweren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden. Respiratorische und kardiovaskuläre Funktionen sollten bei der Intensivbetreuung besonders überwacht 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.

Zur Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen ist Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herzkreislaufproblemen angezeigt. Jedoch sollte durch die Gabe von Flumazenil die Grundversorgung der Atemwege und der Atmung nicht beendet werden. Die standardmäßige Gabe von Flumazenil ist kontraindiziert, da es zu Nebenwirkungen wie Krampfanfällen kommen kann.

Der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil sollte nicht bei Epilepsiepatienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden, gegeben werden. Benzodiazepin-Antagonismus kann bei diesen Patienten Anfälle hervorrufen. Im Falle von Exzitation sollten Barbiturate nicht angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Bei Nitrazepam handelt es sich um ein Benzodiazepin mit sedativen Eigenschaften. Die sedativen Effekte setzten nach 30 bis 60 Minuten ein und induzieren einen Schlaf

der 6 bis 8 Stunden andauert. Darüber hinaus zeigt Nitrazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften. Nitrazepam bindet an spezifische Benzodiazepinrezeptoren auf GABA-ergen Neuronen. Nitrazepam verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Neurone im zentralen Nervensystem.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Bio-transformation, Elimination, pathophysiologische Variationen

Nitrazepam wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert, nach oraler Gabe von 5 mg wurden innerhalb von 38–120 min maximale Plasmakonzentrationen von 40 bis 68 ng/ml gemessen. Nach Einnahme von 10 mg wurden zwischen 37 und 108 ng/ml (0,5–5 h) erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die maximalen Plasmakonzentrationen um etwa 30 %.

Die Verteilungsphase variiert sehr stark und beträgt zwischen 1,7 und 3,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung beträgt 85–88 %.

Das Verteilungsvolumen nimmt mit dem Alter zu und beträgt durchschnittlich 2,4 (2–5) l/kg.

Die Clearance liegt bei etwa 50–120 ml/min. Ein Steady-State stellt sich im Allgemeinen nach 3 bis 7 Tagen ein. Eine Korrelation der klinischen Effekte mit den Steady-State-Konzentrationen konnte nicht beobachtet werden. Bei etwa 95 % der mit Nitrazepam behandelten Kinder wurde bei Plasmakonzentrationen zwischen 40 und 180 ng/ml eine gute Krampfkontrolle erreicht.

Die hepatische Elimination ist relativ langsam, die Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen 25 und 30 Stunden und verlängert sich altersabhängig sowie bei Übergewichtigen, ist aber offenbar unabhängig von der Leberfunktion.

Nitrazepam wird hauptsächlich in seiner Nitrogruppe metabolisiert, in ein 7-Aminoderivat und rasch in das 7-Acetaminoderivat transformiert. Diese Acetylierung kann genetisch determiniert schneller oder langsamer verlaufen, ohne dass sich hieraus Konsequenzen für die Dosierung ergeben, da diese Hauptmetaboliten pharmakologisch inaktiv sind.

Daneben wird Nitrazepam in geringerem Umfang in 3-Stellung hydroxyliert und nachfolgend in einen pharmakologisch aktiven Metaboliten (3-Hydroxynitrazepam) konjugiert, der aber klinisch wenig relevant erscheint.

Die Elimination erfolgt überwiegend renal; etwa 1 % erscheint unverändert im Urin. Nach intravenöser Gabe erscheinen 93 % der Dosis im 120-h-Sammelurin; nur ein sehr geringer Teil wird dosisabhängig über die Faeces ausgeschieden.

Bei täglicher Gabe kumuliert Nitrazepam deutlich, da es relativ langsam eliminiert wird. Nitrazepam passiert die Blut-Hirn-Schranke. Im Liquor cerebrospinalis ist die Halbwertszeit mit 68 h mehr als doppelt so groß wie im Plasma. 2 Stunden nach Einnahme beträgt die Konzentration von Nitrazepam im Liquor etwa 8 % und nach 36 Stunden etwa 16 % der Plasmakonzentration. Die Konzentration im Liquor entspricht somit der nicht-protein-gebundenen Fraktion des aktiven Wirkstoffs

im Plasma. Nitrazepam passiert die Placentaschranke und wird mit der Muttermilch sezerniert. Der fetale/maternale Konzentrationsquotient schwankt zwischen 0,3 und 0,8.

Die Bioverfügbarkeit schwankt bei oraler Gabe zwischen 54 und 98 %.

Es gibt keine klare Korrelation zwischen dem Blutspiegel von Mogadan und der klinischen Wirkung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
(Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung)

Subchronische und chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Nitrazepam liegen aus mehreren Tests nicht abgeklärte Hinweise auf eine mutagene Wirkung vor. Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Nitrazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Mogadan passiert die Plazenta und erreicht in der Spätschwangerschaft im fetalen Plasma gleiche Konzentrationen wie im maternalen.

Ergebnisse aus Tierversuchen

Nach hohen Dosierungen von Mogadan während der Organogenese ergaben sich Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften bei der Ratte.

Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

Nitrazepam führt bei der Ratte zu Störungen der Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Blister verpackt in folgenden Packungsgrößen erhältlich: Originalpackungen mit 20 [N 2] Tabletten sowie Klinikpackungen mit 200 (10 × 20) Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6037109.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. Juni 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von benzodiazepinhaltenen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen

überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!

6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt