

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Nitrazepam-neuraxpharm 5 mg
Tabletten

Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg
Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Nitrazepam

Nitrazepam-neuraxpharm 5 mg

1 Tablette enthält 5 mg Nitrazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg

1 Tablette enthält 10 mg Nitrazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Nitrazepam-neuraxpharm 5 mg

Runde, weiße Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in zwei gleiche Teile geteilt werden.

Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg

Runde, blaue Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in zwei gleiche Teile geteilt werden.

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. Nitrazepam-neuraxpharm 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 Nitrazepam. Die

Dosierung sollte hier die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosierung nicht überschreiten.

Bei Patienten mit organischen Hirnveränderungen 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 Nitrazepam-neuraxpharm 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 Nitrazepam in einer Einzelgabe mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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 Nitrazepam-neuraxpharm und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Nitrazepam-neuraxpharm zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Nitrazepam-neuraxpharm 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 Arzneimiteleinnahe 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“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verknüpfungen, 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.

Spezifische Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht die Gefahr von Stürzen und daraus resultierenden Hüftfrakturen speziell bei älteren Patienten beim nächtlichen Aufstehen.

Kinder und Jugendliche:

Benzodiazepine sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist - wie allgemein üblich - Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.

Patienten mit eingeschränkter

Leberfunktion:

Bei eingeschränkter Leberfunktion 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.

Patienten mit chronischer

Ateminsuffizienz:

Für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz wird auf Grund des Risikos einer Atemdepression eine niedrigere Dosis empfohlen

Sonstige Hinweise

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.

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.

Warnhinweis über bestimmte sonstige Bestandteile von Nitrazepam-neuraxpharm

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nitrazepam-neuraxpharm 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
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium
- Muskelrelaxanzien

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Nitrazepam-neuraxpharm 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).

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

Die Anwendung von Nitrazepam-neuraxpharm bei älteren Patienten erfordert spezielle Beobachtung.

Bei Anwendung von Nitrazepam-neuraxpharm 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 besondere sorgfältige Dosisermittlung 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
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol
- Antikonzeptiva („Pille“)
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin

Enzyminduktoren wie Rifampicin können die Clearance von Benzodiazepinen beschleunigen.

Während der Behandlung mit Nitrazepam-neuraxpharm sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Nitrazepam-neuraxpharm in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wer-

den durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden ihren Arzt bezüglich Absetzen des Produktes im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft zu kontaktieren.

Schwangerschaft

Es liegen weder Humandaten noch präklinische Erkenntnisse für eine sichere Anwendung von Nitrazepam während der Schwangerschaft vor.

Nitrazepam-neuraxpharm sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verordnet werden.

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 Nitrazepam-neuraxpharm 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.

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.

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 sollte Nitrazepam-neuraxpharm in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Nitrazepam-neuraxpharm in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Nitrazepam-neuraxpharm, 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 4.4).

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

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4.

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.

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 Dystonie bis hin zu Ataxie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und 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 Nitrazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Zur Aufhebung der zentral dämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen ist Flumazenil bei Intoxikation mit schweren Atem- und Herz-Kreislauf-Problemen 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:

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. Nitrazepam verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung auf unterschiedliche Neuronenverbände. Hieraus resultieren die spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie die sedierenden und hypnotischen Effekte. Darüber hinaus zeigt Nitrazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften. Innerhalb von 30 bis 60 Minuten wird Schlaf induziert, der 6 bis 8 Stunden anhält.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Biotransformation, 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-

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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Bluterkrankung
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allergische Hautreaktionen
Sehr selten	Hypersensitivität (Anaphylaktische Reaktion und Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Emotionale Erkrankungen, Verwirrheitszustände, Depression (vorbestehende Depression kann demaskiert werden, siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich	Delirium, Schlaflosigkeit, kognitive Beeinträchtigung, Libidostörung
Selten	Abhängigkeit, Entzugssyndrom ¹ , Stimmungsänderung, Angst, Unruhe, Drogenmissbrauch, Agitiertheit, Aggressionen, Wahn, Ärger, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	verringerte Aufmerksamkeit ³ , Reizbarkeit, Wut, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen
Erkrankungen des Nervensystems²	
Häufig	Verschlafenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, anterograde Amnesie (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich	Gleichgewichtsstörungen, Hypokinesien, Tremor
Selten	Epilepsie, Vertigo
Nicht bekannt	Dysarthrie, Somnolenz ³
Augenerkrankungen	
Häufig	Doppeltsehen
Selten	Sehverschlechterung
Gefäßkrankungen	
Selten	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Atemdepression, vermehrte Bronchialsekretion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Abdominelle Beschwerden, Störungen des Magen-Darm-Traktes
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
Nicht bekannt	Bewegungsunsicherheit ³ , aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung besteht das Risiko für Stürze und daraus resultierende Frakturen bei älteren Patienten.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Ermüdung
Gelegentlich	Ataxie
Selten	Reizbarkeit, Rebound-Effekte
Nicht bekannt	Sturzgefahr, Nachwirkungen am folgenden Tag (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw.) ³

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-Amino-Derivat und rasch in das 7-Acetamino-Derivat transformiert. Diese Acetylierung kann genetisch determiniert schneller oder langsamer verlaufen, ohne dass sich hieraus Konsequenzen für die Dosierung ergeben, da diese Hauptmetabolite pharmakologisch inaktiv sind.

Daneben wird Nitrazepam in geringerem Umfang in 3-Stellung hydroxyliert und nachfolgend in einen pharmakologisch aktiven Metaboliten (3-Hydroxy-Nitrazepam) 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-proteingebundenen 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 Nitrazepam 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.

¹ Da das Risiko für Entzugssyndrome/Rebound-Effekte nach abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, sollte ein Ausschleichen der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

² Ältere Patienten sind anfälliger für Effekte von zentral dämpfenden Arzneimitteln.

³ In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können insbesondere zu Beginn der Therapie diese Nebenwirkungen auftreten. In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Nitrazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

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

Ergebnisse aus Tierversuchen

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

Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Benzodiazepin-exponierten Muttertieren.

Nitrazepam führt bei der Ratte zu Störungen der Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nitrazepam-neuraxpharm 5 mg

Lactose-Monohydrat
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Gelatine
Glycerol
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg

Lactose-Monohydrat
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Gelatine
Glycerol 85 %
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/PVC-Folie
Packungen mit 10 und 20 Tabletten
Klinikpackungen mit 1000 Tabletten (Bündelpackungen)
Zusätzlich für Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg: Bündelpackung mit 250 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Nitrazepam-neuraxpharm 5 mg:
8570.00.00
Nitrazepam-neuraxpharm 10 mg:
8570.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.02.1990 / 13.08.2003

10. STAND DER INFORMATION

06/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen 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 ausgestellt 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.