

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cerson 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg nitrazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 300 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 285 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogla, svetlo rumena tableta z zaobljenimi robovi in razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti, v primeru ko je motnja huda in posameznika omejuje pri vsakodnevnih aktivnostih in kadar je pomiritev čez dan sprejemljiva.

Pred odločitvijo za simptomatsko zdravljenje z benzodiazepini je treba ugotoviti vzrok nespečnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek za zdravljenje nespečnosti je 5 mg nitrazepama, zvečer pred spanjem. Po potrebi se lahko odmerek poveča na 10 mg nitrazepama.

Starejši in bolniki z okvaro jeter in/ali ledvic

Starejši ali bolniki z okvaro jeter in/ali ledvic so še posebej dovzetni za neželene učinke nitrazepama. Odmerek naj ne presega polovico običajnega odmerka za odrasle (2,5 mg) nitrazepama.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z organskimi spremembami na možganih, odmerek ne sme presegati 5 mg nitrazepama.

Bolnikom s kronično respiratorno insuficienco in bolnikom s kronično boleznijo ledvic ali jeter bo morda treba odmerek ustrezno zmanjšati.

Pediatrična populacija

Nitrazepam je kontraindiciran za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

Odmerek je treba prilagoditi za vsakega bolnika posebej. Če je možno, naj zdravljenje poteka z vmesnimi prekinitvami jemanja zdravila.

Zdravljenje naj bo čim krajše in naj se začne z najmanjšim možnim odmerkom. Najvišjega odmerka se ne sme preseči. Zdravljenje nespečnosti običajno traja od nekaj dni do dveh tednov, največ pa štiri tedne, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka zdravila. Pri bolnikih, ki so jemali benzodiazepine daljši čas je lahko tudi obdobje zmanjševanja odmerkov daljše. Morda bodo ti bolniki potrebovali pomoč zdravnika specialista. Podatkov o učinkovitosti in varnosti benzodiazepinov pri dolgotrajnem jemanju je malo.

V primerih, ko je potrebno zdravljenje, ki je daljše od priporočenega obdobja trajanja zdravljenja, je treba ponovno oceniti stanje bolnika. Nitrazepam ni primeren za dolgotrajno, kronično jemanje. Ob začetku zdravljenja je treba bolnika obvestiti, da bo zdravljenje trajalo le določen čas in mu natančno pojasniti zmanjševanje odmerka. Poleg tega je treba bolnika seznaniti, da obstaja možnost povratnega učinka po prenehanju jemanja zdravila, da se tako zmanjša tesnoba v primeru pojava teh simptomov.

Zdravljenja z nitrazepamom se ne sme prekiniti nenadoma, ampak ga je treba ukinjati postopoma.

Pred začetkom jemanja dolgodelujočih benzodiazepinov je treba bolnika pregledati, da se po potrebi zmanjša odmerek ali pogostnost jemanja zdravila, in tako prepreči pojav znakov prevelikega odmerjanja zaradi kopičenja nitrazepama v organizmu.

Način uporabe

Zdravilo Cerson je namenjeno peroralni uporabi.

Zdravilo Cerson se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravilo Cerson je treba vzeti zvečer pred spanjem.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- akutna respiratorna insuficienca
- depresija dihanja
- sindrom apneje v spanju
- huda jetrna okvara
- miastenija gravis
- fobične in obsesivne motnje
- kronične psihoze
- uporaba pri otrocih in mladostnikih

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom s kronično respiratorno insuficienco in kronično okvaro ledvic ali jeter bo morda treba odmerek zmanjšati. Jemanje benzodiazepinov je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Nitrazepama ni priporočljivo uporabljati za samostojno zdravljenje depresije ali anksioznosti povezane z depresijo, ker lahko pri bolnikih izzove samomorilna nagnjenja. Posebej je treba biti previden ob predpisovanju benzodiazepinov bolnikom, ki so v preteklosti že zlorabljali alkohol ali zdravila. Sočasno

jemanje zaviralcev centralnega živčnega sistema ali uživanje alkohola ni priporočljivo, ker lahko pride do povečanja zaviralnega učinka na centralni živčni sistem.

Benzodiazepinov ni priporočljivo uporabljati za primarno zdravljenje psihoz.

Povratna nespečnost in anksioznost: po prekinitvi zdravljenja z benzodiazepini se lahko nespečnost izrazi v še hujši obliki kot pred zdravljenjem. Povratno nespečnost lahko spremljajo motnje razpoloženja, anksioznost, motnje spanja in psihični nemir. Tveganje za pojav povratne nespečnosti je večje po nenadni prekinitvi zdravljenja, zato se priporoča postopno zmanjševanje odmerka zdravila.

Zdravljenja z nitrazepamom se ne sme prekiniti nenadoma, ampak ga je treba ukinjati postopoma.

Pri bolnikih, ki so v obdobju največjega učinkovanja zdravila budni, se lahko pojavijo motnje spomina.

V primerih izgube ali žalovanja, benzodiazepini lahko zavirajo psihično prilagajanje.

Pri zdravljenju z benzodiazepini se lahko razvijeta fizična in psihična odvisnost. Tveganje za razvoj odvisnosti se poveča z večanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Ta nevarnost se poveča, če so odmerki večji, posebno, če je čas jemanja zdravila daljši. To še posebno velja za bolnike, ki so v preteklosti že bili odvisni od alkohola ali zdravil, in pri bolnikih z motnjami osebnosti. Redno spremljanje takšnih bolnikov je bistvenega pomena; izogibati se je treba rutinskemu predpisovanju zdravil in odmerke zdravila postopno zmanjševati do ukinitve. Ob nenadni ukinitvi zdravljenja so se celo pri bolnikih, ki so prejeli običajne terapevtske odmerke zdravila za kratek čas, pojavili znaki, kot so: depresija, glavobol, šibkost mišic, nervoza, skrajna anksioznost, napetost, nemir, zmedenost, spremembe razpoloženja, povratna nespečnost, razdražljivost, znojenje in diareja. Učinkovitost zdravila pri zdravljenju nespečnosti se lahko zmanjša pri neprekinjeni uporabi več tednov.

Dokazano je, da se razvije toleranca za hipnotični učinek benzodiazepinov.

Ob jemanju dolgodelujočih benzodiazepinov je treba bolnike opozoriti, da lahko ob prehodu na zdravljenje s kratkodelujočimi benzodiazepini pride do pojava odtegnitvenega sindroma.

V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: neresničnost, depersonalizacija, hiperakuzija, omrtvičenje in mravljinčenje okončin, preobčutljivost za svetlobo, hrup in dotik, halucinacije ali epileptični napadi. Po ukinitvi jemanja visokih odmerkov se lahko v redkih primerih pojavijo stanja zmedenosti, psihotični simptomi in krči. Poročali so tudi o zlorabah benzodiazepinov.

Po nekajtedenskem rednem jemanju kratkodelujočih benzodiazepinov lahko pride do zmanjšanja hipnotičnega učinka.

Poročali so o paradoksnih in psihiatričnih reakcijah na benzodiazepine, ki vključujejo: paradoksne izbruhe agresije, razburjenost, zmedenost, nemir, vznemirjenost, razdražljivost, privide, bes, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in razkritje prikrite depresije s samomorilnimi nagnjenji. Pri predpisovanju benzodiazepinov bolnikom z osebnostno motnjo je potrebna skrajna previdnost. V primeru teh reakcij je treba z zdravljenjem takoj prekiniti. Te reakcije so lahko hude in se največkrat pojavijo pri starejših.

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. To stanje se običajno pojavi 1 do 2 uri po zaužitju zdravila in lahko traja do nekaj ur. Tveganje se zmanjša tako, da se bolniku zagotovi najmanj 7 do 8 ur neprekinjenega spanja po zaužitju tablet.

Zaradi miorelaksantnega delovanja nitrazepama obstaja nevarnost padcev in posledično zloma kolka pri starejših, ko ponoči vstajajo iz postelje.

V kliničnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da jemanje nitrazepama lahko povzroči poslabšanje porfirije, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Zaradi možnega antiholinergičnega delovanja benzodiazepinov je potrebna previdnost pri uporabi zdravila pri bolnikih z glavkomom ozkega zakotja (akutnim ali s predispozicijo). Previdnost je potrebna pri parkinsonizmu in mišični bolezni.

Previdnost pri uporabi je potrebna pri oslabeledih, kahektičnih bolnikih ter pri bolnikih s hujšo možgansko aterosklerozo.

Ker imajo benzodiazepini zaviralni učinek na dihanje, je potrebna previdnost pri uporabi nitrazepama pri bolnikih z boleznijo dihal.

Tveganje pri sočasni uporabi z opioidi:

Sočasna uporaba zdravila Cerson in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo Cerson z opioidi, namenjeno bolnikom pri katerih druge oblike zdravljenja niso mogoče.

Če se odločite, da predpišete uporabo zdravila Cerson hkrati z opioidi, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošno priporočilo za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je, da se bolniki in njihovi skrbniki (kjer je primerno) seznanijo o teh simptomih (glejte poglavje 4.5).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Cerson

Zdravilo Cerson vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralni učinek na osrednje živčevje se lahko poveča, ob jemanju benzodiazepinov skupaj z zdravili, ki vplivajo na delovanje centralnega živčnega sistema, kot so: antipsihotiki, anksiolitiki, antidepresivi, hipnotiki, analgetiki in anestetiki, antiepileptiki in sedativni atihistaminiki. Ob jemanju benzodiazepinov skupaj z narkotičnimi analgetiki se lahko poveča občutek euforije, kar lahko vodi do večje psihične odvisnosti. Starejši potrebujejo posebno pozornost.

Pri jemanju nitrazepama skupaj z antiepileptiki so neželeni učinki in toksičnost bolj izraženi, posebno pri hidantoinih ali barbituratih in kombinacijah z njimi. To zahteva dodatno pozornost pri prilagoditvi odmerka na začetku zdravljenja.

Zdravila kot so cimetidin in peroralni kontraceptivi, ki so znani zaviralci jetrnih encimov (predvsem citokroma P₄₅₀), zmanjšajo očistek benzodiazepinov in tako okrepijo njihovo delovanje. Tista zdravila, ki inducirajo jetrne encime (npr. rifampicin) pa povečajo očistek benzodiazepinov.

Sočasno uživanje benzodiazepinov in alkohola lahko poveča sedativni učinek, zato se je treba izogibati sočasnemu uživanju alkohola. To vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Opioidi:

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali benzodiazepinom sorodna zdravila, kot je zdravilo Cerson z opiodi, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, koma in smrt zaradi dodatnega depresivnega učinka na centralno živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dokazov za varno uporabo nitrazepamoma med nosečnostjo pri ljudeh, prav tako tudi raziskave pri živalih niso dokazale varne uporabe. Nitrazepamoma se ne sme uporabljati pri nosečnicah, še posebej v prvem in tretjem trimesečju, razen če obstajajo tehtni razlogi za uporabo.

Poročali so, da uporaba benzodiazepinov v zadnjem trimesečju nosečnosti ali med porodom lahko povzroči nepravilnosti v bitju srca pri plodu in hipotonijo, oslavljen sesalni refleks, podhladitev ali zmerno depresijo dihanja pri novorojenčkih.

Pri novorojenčkih mater, ki so kronično jemale benzodiazepine ali njim podobna zdravila ob koncu nosečnosti, se lahko pojavi fizična odvisnost in večje tveganje za razvoj odtegnitvenih simptomov po porodu.

Ženske v rodni dobi

Če se zdravilo predpiše ženski v rodni dobi, jo je treba opozoriti, da se mora v primeru, da želi zanositi oziroma sumi, da je zanosila, posvetovati z zdravnikom glede prenehanja jemanja zdravila.

Dojenje

Benzodiazepini se izločajo v materino mleko, zato se je treba izogibati uporabi nitrazepamoma pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nitrazepam ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Sedacija, amnezija, zmanjšana zbranost in prizadeto delovanje mišic lahko neugodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če je obdobje spanja prekratko, je lahko verjetnost zmanjšane budnosti, še večja. Bolnike je treba obvestiti, da lahko alkohol okrepi kateregakoli od neželenih učinkov in da se naj med zdravljenjem izogibajo alkoholu.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni živčevja

Pogosti: zaspanost čez dan, glavobol, vrtoglavica, ataksija, omotica, sinkopa.

Redki: vertigo.

Psihiatrične motnje

Pogosti: čustvena otopelost, zmanjšana zbranost, zmedenost, utrujenost, amnezija.

Neznana pogostnost: odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.4), paradoksne reakcije (glejte poglavje 4.4), motnje v zaznavanju, tremor, strah, pozabljivost, razvoj tolerance, razdražljivost, nervoza, agresivnost, motnje spanja, depresija, razmišljanje o samomoru, anksioznost, vznemirjenost, hiperaktivnost, jeza, sovražnost, nočne more, halucinacije, blodnje in vedenjske spremembe.

Žilne bolezni

Redki: hipotenzija (lahko se pojavi pri višjih odmerkih nitrazepama).

Bolezni prebavil

Redki: prebavne motnje (slabost, bruhanje).

Bolezni kože in podkožja

Redki: preobčutljivostne reakcije (izpuščaj, urtikarija, pruritus).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: šibkost mišic.

Neznana pogostnost: mišični krči.

Očesne bolezni

Redki: motnje vida (diplopija, zamegljen vid).

Bolezni sečil

Redki: motnje odvajanja urina (inkontinenca, retencija).

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: spremenjen libido.

Neznana pogostnost: neredna menstruacija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: poslabšanje krvne slike.

Posamezne primere levkopenije (vključno z nevtropenijo in granulocitopenijo), agranulocitoze, aplastične anemije, hemolitične anemije, zmanjšane hematokrita, eozinofilije in levkocitoze so pripisali jemanju benzodiazepinov.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: zlatenica.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Tako kot tudi pri drugih benzodiazepinih, preveliko odmerjenje ne bi smelo predstavljati življenjske nevarnosti, razen, če je prišlo do sočasne uporabe drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema (vključno z alkoholom).

V primeru prevelikega odmerjanja kateregakoli zdravila je treba dopuščati možnost, da je prišlo do zaužitja več snovi hkrati.

V primeru prevelikega odmerjanja benzodiazepinov, je treba pri bolniku, ki je pri zavesti izvati bruhanje (v roku 1 ure) ali pa izprazniti želodec in zaščititi dihalne poti, če je bolnik v nezavesti. Če ob izpraznitvi želodca ni izboljšanja, je treba za zmanjšanje absorpcije uporabiti aktivno oglje. Posebno pozornost je treba na intenzivni negi nameniti dihalnim in srčnožilnim funkcijam.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov, se običajno kaže v stopnjah depresije centralnega živčnega sistema, od zaspanosti do kome. V lažjih primerih simptomi vključujejo zaspanost, duševno zmedenost in letargijo, v težjih primerih pa simptomi lahko vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, depresijo dihanja, redko komo in zelo redko smrt.

Kot antidot se lahko uporabi flumazenil.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, hipnotiki in sedativi, benzodiazepini, oznaka ATC: N05CD02

Nitrazepam sodi v skupino benzodiazepinov. Deluje hipnotično, sedativno in antikonvulzivno. Njegov učinek spanja nastopi v 30 do 60 minutah in traja 6 do 8 ur. Vsi benzodiazepini delujejo zaviralno na centralni živčni sistem, izzovejo različne stopnje depresije, od blage sedacije prek hipnotičnega učinka do kome - odvisno pač od velikosti odmerka.

Benzodiazepini okrepijo in pospešijo inhibitorni nevrottransmiterski učinek gama aminomaslene kisline (GABA), ki je eden od najbolj množičnih inhibitornih nevrottransmiterjev v možganih in posreduje presinaptično in postsinaptično inhibicijo v vseh predelih centralnega živčnega sistema.

Z aktivacijo GABA-receptorjev se doseže odpiranje kloridnih kanalčkov, kar omogoči prehajanje kloridnih ionov skozi nevalno membrano. Posledica tega je hiperpolarizacija postsinaptičnega nevrona in inhibicija prenosa živčnih impulzov. Takšna inhibicija povzroči zmanjšanje nevalne občutljivosti oziroma zmanjšanje prenosa impulzov.

Hipnotični učinek nitrazepama se pripisuje stimulaciji GABA-receptorjev v ascedentnem aktivirajočem retikularnem sistemu, antikonvulzivno delovanje pa ojačujejo presinaptične inhibicije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nitrazepam se po peroralni uporabi hitro absorbira in ima povprečno biološko uporabnost okrog 80 %. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 2 urah.

Porazdelitev

Približno 85 % - 90 % odstotkov nitrazepam se veže na plazemske beljakovine. Dve uri po zaužitju je koncentracija nitrazepama v cerebrospinalni tekočini okrog 8 % in približno 16 % koncentracije v plazmi 36 ur po zaužitju. Stanje ravnovesja nastopi v petih dneh. Pri mlajših osebah je volumen porazdelitve 2 l/kg, pri starejših pa je večji.

Nitrazepam prehaja skozi placento in se izloča z materinim mlekom.

Biotransformacija

Nitrazepam se presnavlja v jetrih s postopkom acetilacije in nitroredukcije, preko ledvic pa se izloči kot neaktivni presnovek.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja je 24 ur, pri starejših pa se poveča na 40 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka, z izjemo uporabe med nosečnostjo in dojenjem, zaradi pomanjkanja dokazov o varni uporabi.

Učinke genotoksičnosti in kancerogenega potenciala so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegla največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat (E572)
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 tabletami (1x10 tablet v Al/PVC pretisnem omotu)

Škatla s 30 tabletami (3x10 tablet v Al/PVC pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00369/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 1. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.12.2018