

Sažetak karakteristika lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ CERSON
5 mg tableta
nitrazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg nitrazepama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 300 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, svijetložute tablete ukošenih rubova s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nesanica.

Benzodiazepini su indicirani samo kod teškog poremećaja sna, koji bolesnika onesposobljava ili uzrokuje velike smetnje.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza je 5 do 10 mg nitrazepama prije spavanja. U hospitaliziranih bolesnika može se primijeniti jednokratna doza od 20 mg.

Starije osobe ili bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre

Starije osobe ili bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre su osobito osjetljivi na nuspojave nitrazepama. Doza ne smije prijeći pola od preporučene doze.

U bolesnika s organskim promjenama na mozgu maksimalna doza ne smije biti veća od 5 mg.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u osoba mlađih od 18 godina.

Ostale posebne populacije

U bolesnika s kroničnom pulmonarnom insuficijencijom i u bolesnika s kroničnom renalnom ili jetrenom bolešću može biti potrebno sniziti dozu.

Liječenje mora trajati što je kraće moguće, a mora započeti primjenom najniže moguće doze. Ne smije se prijeći najveća preporučena dnevna doza. Liječenje traje od nekoliko dana do dva tjedna, a najdulje četiri tjedna, uključujući i razdoblje postupnog smanjivanja doze. Bolesnici koji su uzimali benzodiazepine tijekom duljeg vremenskog razdoblja možda će trebati dulji period postupnog smanjivanja doze. Moglo bi biti potrebno i mišljenje specijalista. Malo je podataka o sigurnosti i efikasnosti primjene benzodiazepina tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

U nekim slučajevima može biti potrebno lijek primjenjivati tijekom vremenskog razdoblja duljeg od preporučenog, ali ne prije ponovne procjene stanja bolesnika. Dugotrajna kronična primjena lijeka

se ne preporučuje. Liječenje nitrazepamom se ne smije prekidati naglo, već je dozu potrebno postupno smanjivati.

Lijek je potrebno uzeti neposredno prije spavanja. Bolesnika se mora redovno provjeravati na početku liječenja, u slučaju potrebe za smanjivanjem doze ili frekvencije uzimanja kako bi se spriječilo predoziranje zbog akumulacije.

Način primjene

Tablete su namijenjene za oralnu primjenu. Lijek treba uzeti uz čašu vode ili bezalkoholnog pića neposredno prije spavanja.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na nitrazepam, druge lijekove iz skupine benzodiazepina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- mijastenija gravis
- teška respiratorna insuficijencija
- sindrom apneje pri spavanju
- teška jetrena insuficijencija
- akutna plućna insuficijencija
- fobični i opsesivni poremećaji
- kronična psihoza
- liječenje nesanice u djece.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razvoj tolerancije

Nakon uzimanja benzodiazepina tijekom nekoliko tjedana može doći do razvoja tolerancije i smanjenja hipnotičkog učinka lijeka.

Razvoj ovisnosti

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja psihičke i fizičke ovisnosti.

Rizik za razvoj ovisnosti raste s povećanjem doze i duljinom trajanja liječenja. Ovaj je rizik posebice povećan u bolesnika s anamnestičkim podacima o ovisnosti o alkoholu ili drogi ili u bolesnika s znatnim poremećajem osobnosti. U tih bolesnika je najvažnije redovno praćenje terapijskog učinka i prilagođavanje doze, a mora se izbjegavati rutinsko ponavljanje propisivanja. Liječenje se prekida postupnim smanjivanjem doze.

Ako je došlo do razvoja tjelesne ovisnosti, nagli prekid liječenja praćen je simptomima ustezanja.

Simptomi poput depresije, glavobolje, mišićne slabosti, nervoze, teške anksioznosti, napetosti, unutrašnjeg nemira, konfuzije, promjena raspoloženja, povratne nesanice, iritabilnosti, znojenja i proljeva, zabilježeni su nakon naglog prekida liječenja čak i u bolesnika koji su uzimali preporučene dnevne doze tijekom kraćeg razdoblja. Kada se primjenjuju dugodjelujući benzodiazepini, važno je upozoriti da promjena terapije na kratkodjelujuće benzodiazepine može izazvati simptome ustezanja. U teškim slučajevima se može javiti derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, preosjetljivost na svjetlo, buku i dodir, obamrlost i trnci u ekstremitetima, halucinacije ili epileptički napadi.

Prekid liječenja nakon primjena visokih doza lijeka u rijetkim slučajevima može dovesti do konfuzije, psihotičnog ponašanja i konvulzija.

Zabilježeni su slučajevi zlouporabe benzodiazepina.

Povratna nesanica i anksioznost: prolazni sindrom koji se može javiti prilikom postupka prekida liječenja pri čemu se simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima mogu ponovno javiti u pojačanom obliku. Kao popratne reakcije moguće su promjene raspoloženja, anksiozna stanja, poremećaji spavanja i nemir. Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja i povratnih simptoma (eng. *rebound phenomena*) veći kod naglog prekida liječenja, preporučuje se liječenje prekinuti postupnim smanjivanjem doze.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće i ne smije trajati dulje od 4 tjedna (vidjeti dio 4.2.), uključujući i fazu postupnog prekida primjene lijeka. Liječenje se ne smije produljiti više od 4 tjedna bez ponovne procjene stanja bolesnika.

Korisno je na početku liječenja naglasiti bolesniku da se radi o kratkotrajnoj primjeni lijeka i precizno objasniti kako će se postupno smanjivati doza. Nadalje, važno je bolesnika obavijestiti o mogućnosti nastanka povratnih simptoma kako bi se smanjila anksioznost zbog takvih simptoma ako se oni pojave tijekom prekida primjene lijeka.

Amnezija

Benzodiazepini mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ona se obično pojavi 1-2 sata nakon uzimanja lijeka i može trajati do nekoliko sati. Ovaj se rizik može smanjiti dovoljno dugim spavanjem bez prekida (7 - 8 sati) (vidjeti dio 4.8.).

Psihijatrijske i paradoksalne reakcije

Prilikom primjene benzodiazepina zabilježeni su: nemir, uzrujanost, razdražljivost, agresivnost, deluzije, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprikladno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. Veća je vjerojatnost pojave takvih reakcija u starijih osoba i djece. U navedenim slučajevima mora se prekinuti liječenje nitrazepamom.

Rizik kod istodobne primjene opioida

Istodobna primjena nitrazepama i opioida može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je nitrazepam, mora biti ograničeno za bolesnike za koje zamjenske mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se nitrazepam odluči propisati istodobno s opioidima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće (također vidjeti opće preporuke o doziranju u dijelu 4.2.).

Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga se strogo preporuča obavijestiti bolesnike i njihove njegovatelje (gdje je primjenjivo) kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Posebne populacije

Benzodiazepini se ne smiju primijeniti u djece bez temeljite procjene potrebe za takvom terapijom, a duljina primjene mora biti minimalna.

U starijih osoba treba smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2.). Zbog miorelaksirajućeg učinka postoji rizik od pada i frakture kuka, posebice u starijih osoba prilikom ustajanja iz kreveta noću.

Niža doza se preporučuje i u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od pojave respiratorne depresije. Bolesnike s teškom insuficijencijom jetre ne smije se liječiti benzodiazepinima jer se time povećava rizik razvoja encefalopatije.

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza.

Benzodiazepini se ne bi trebali primjenjivati kao monoterapija u liječenju depresije ili anksioznosti povezane s depresijom jer se može povećati rizik od suicida.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pojačana depresija središnjeg živčanog sustava rezultat je interakcije sa slijedećim lijekovima s centralnim učinkom: neuroleptici, sedativi, hipnotici, anksiolitici, antidepresivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici i sedativni antihistaminici. Kombinacije sa narkotičkim analgeticima mogu dovesti do pojačanja euforičnog učinka i time do ubrzanog razvoja psihološke ovisnosti. U starijih bolesnika potreban je poseban nadzor.

U kombinaciji s antiepilepticima, nuspojave i toksičnost se češće pojavljuju, osobito kod istodobne primjene s hidantoinom ili barbituratima ili s kombinacijom koja uključuje oba lijeka.

Inhibitori jetrenih enzima (osobito citokroma P450) smanjuju klirens i mogu pojačati učinak benzodiazepina dok induktori jetrenih enzima, primjerice rifampicin, povećavaju klirens i mogu smanjiti učinak benzodiazepina.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu alkohola jer može doći do pojačanja sedativnog učinka nitrazepam, što negativno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Opioidi

Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, kao što je nitrazepam, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničena (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Istraživanja benzodiazepina u životinja, pokazala su minimalne učinke na fetus dok je nekoliko studija pokazalo promjene u ponašanju potomaka koji su bili izloženi tijekom trudnoće.

Ako se nitrazepam propisuje bolesnici u reproduktivnoj dobi, mora biti upozorena da se odmah savjetuje s liječnikom o prekidu liječenja, ako namjerava zatrudnjeti ili ako postoji mogućnost da je trudna.

Trudnoća

Kod primjene benzodiazepina tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće ili tijekom poroda zabilježeni su sljedeći učinci na novorođenče: poremećaji srčanog ritma fetusa, respiratorna depresija, hipotermija, hipotonija i oslabljeno sisanje.

Djeca majki koje su tijekom kasnih stadija trudnoće dulje vrijeme uzimale benzodiazepine mogu razviti fizičku ovisnost, te su u riziku od simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju.

Dojenje

Benzodiazepini prelaze u majčino mlijeko, stoga se nitrazepam ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Upravljanje vozilima i mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti ! (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Bolesnike se mora upozoriti da nitrazepam, kao i svi lijekovi ove skupine, može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sedacija, amnezija, smanjena sposobnost koncentracije i slabija funkcija mišića mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako je trajanje spavanja bilo nedovoljno, veća je vjerojatnost za smanjenje sposobnosti.

Bolesnike se mora dodatno upozoriti da alkohol može pojačati učinak benzodiazepina i nesposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima te se ne smije uzimati tijekom liječenja (vidjeti dio 4.5.).

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema organskom sustavu i učestalosti u sljedeće kategorije:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaj krvi i limfnog sustava

Rijetko: poremećaji vrijednosti krvnih stanica.

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: alergijske reakcije kože.

Vrlo rijetko: anafilaktička reakcija, angioedem.

Psihijatrijski poremećaji

Često: konfuznost, depresija (preegzistirajuća depresija može se manifestirati), emocionalni poremećaji.

Manje često: delirij, poremećaj kognicije, insomnija.

Rijetko: ovisnost o lijeku, sindrom ustezanja, zlouporaba lijeka, psihoza, deluzije, halucinacije, agresivnost, noćne more, anksioznost, nemir, agitacija, ljutnja, poremećaji libida, promjenjivo raspoloženje.

Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja i povratnih simptoma veći kod naglog prekida liječenja, preporučuje se liječenje prekinuti postupnim smanjivanjem doze.

Poremećaji živčanog sustava

Starije osobe su posebno osjetljive na učinak depresora centralnog živčanog sustava.

Često: anterogradna amnezija, omamljenost, pospanost, glavobolja.

Manje često: poremećaji ravnoteže, hipokinezija, tremor.

Rijetko: epilepsija, vrtoglavica.

Poremećaji oka

Često: diplopija.

Rijetko: poremećaji vida.

Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: respiratorna depresija, pojačana bronhijalna sekrecija.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: gastrointestinalne smetnje.

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, kožni osip, urtikarija, pruritus, dermatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićna slabost.

Rijetko: spazam mišića.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: retencija urina.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor.

Manje često: ataksija.

Rijetko: povratni simptomi, razdražljivost.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Predoziranje nitrazepamom u monoterapiji liječi se i rijetko može biti opasno po život, osim ako se radi o kombinaciji s drugim lijekovima koji izazivaju depresiju središnjeg živčanog sustava ili s alkoholom.

Prilikom liječenja predoziranja uvijek treba uzeti u obzir da se možda radi o uzimanju nekoliko lijekova istovremeno.

Simptomi

Predoziranje benzodiazepinima obično se očituje depresijom središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima, od pospanosti do kome. U lakšim slučajevima javljaju se simptomi kao što su pospanost, mentalna konfuzija, dizartrija i letargija. U težim slučajevima, simptomi mogu uključivati ataksiju, hipotoniju, hipotenziju, respiratornu depresiju, rijetko komu i jako rijetko smrt.

Liječenje predoziranja

Prilikom potvrđenog predoziranja benzodiazepinima mora se inducirati povraćanje (unutar jednog sata) ako je bolesnik pri svijesti ili provesti ispiranje želuca i održavanje prohodnosti dišnih putova ako bolesnik nije pri svijesti. Ako ispiranje želuca nije svrsishodno, treba dati aktivni ugljen kako bi smanjio apsorpciju nitrazepama.

Potreban je poseban nadzor respiratorne i kardiovaskularne funkcije u intenzivnom odjelu. Učinkovitost dijalize nije utvrđena. Flumazenil je specifični IV (intravenski) antidot za liječenje u težim slučajevima. Takvi bolesnici moraju se intenzivno pratiti u bolnici (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za flumazenil). Antagonist benzodiazepina flumazenil nije indiciran u bolesnika s epilepsijom koji su bili liječeni benzodiazepinima. Efekt antagonizma benzodiazepina u tih bolesnika može potaknuti epileptičke napade.

Ako se pojavi ekscitacija, barbiturati se ne smiju primjenjivati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, Hipnotici i sedativi, Derivati benzodiazepina.
ATK oznaka: N05CD02.

Nitrazepam je benzodiazepinski spoj sa sedativnim djelovanjem. Uspavljujuće djelovanje nastupa 30 do 60 minuta nakon primjene, a san traje 6 do 8 sati.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nitrazepam se dobro apsorbira nakon oralne primjene. Vršne koncentracije u krvi izmjerene su unutar dva sata nakon oralne primjene.

Distribucija

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 5 dana.

Dva sata nakon primjene razina nitrazepama u cerebrospinalnom likvoru je oko 8%, a nakon 36 sati otprilike 16% koncentracije u plazmi. Koncentracija lijeka u cerebrospinalnom likvoru odgovara dijelu djelatne tvari u plazmi koji nije vezan za proteine plazme.

Biotransformacija

Nitrazepam se metabolizira u brojne metabolite, od kojih niti jedan ne posjeduje značajnu kliničku aktivnost.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iznosi u prosjeku 24 sata.

Oko 5% nitrazepama eliminira se nepromijenjeno u urinu zajedno s manje od 10% svakog od 7-amino i 7-acetilamino metabolita, u prvih 48 sati. U mlađih osoba je volumen distribucije 2 l/kg, dok je u starijih osoba volumen distribucije veći kao i poluvrijeme eliminacije koje u prosjeku iznosi 40 sati.

Nije dokazana jasna povezanost između razine nitrazepama u krvi i njegovog kliničkog učinka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dodatnih terapijski značajnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Povidon
Celuloza, mikrokristalična
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) tableta u PVC//Al blister pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka:
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina.

- 8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:**
04-07.3-2-7777/21 od 14.07.2022. godine

Datum revizije sažetka:
14.07.2022. godine