

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apodorm 5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 5 mg nitrazepam.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär. Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär. Atypisk och typisk petit mal samt infantil spasm med hypsarytmi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sömnrubbingar: Vuxna 2,5 mg ½ timme före sänggåendet. Dosen skall individualiseras och kan vid behov ökas till 5 eller 10 mg, hos äldre till 5 mg.

Som antikonvulsivum: Barn upp till 3 år initialt 2,5 mg per dag, successiv ökning till 5–10 mg per dag. Barn 3–15 år 5–15 mg dagligen. Vuxna 15–30 mg dagligen. Dagsdosen skall uppdelas på 3–4 enkeldoser.

Hos äldre kan förvirringstillstånd förekomma vid för hög dosering.

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom, längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på det.

Behandlingstiden ska vara så kort som möjlig beroende på indikation, men ska inte överstiga 4 veckor för sömnsvårigheter, inklusive nedtrappningsperiod. Denna behandlingstid bör inte överskridas utan en omvärdering av situationen.

Utsättning

Utsättningssymtom är mycket variabla och kan vara från några få timmar upp till en vecka eller mer. I mindre allvarliga fall kan utsättningssymtomen inskränka sig till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, oro, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Dock kan utsättningssymtom såsom svettningar, muskel- och magspasmer samt förändrad varseblivning förekomma. I sällsynta fall kan delirium och konvulsioner förekomma.

Behandlingskontroll

Vid utsättningssymtom är en noggrann medicinsk kontroll och stöd till patienten nödvändiga. Plötslig utsättning bör undvikas och istället bör ett gradvist utsättningsschema följas.

När det gäller långverkande bensodiazepiner är det viktigt att varna för att byta till kortverkande bensodiazepiner eftersom utsättningssymtom kan utvecklas.

Administreringsätt

Tabletterna kan tas hela eller delas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sömnapné.
- Myasthenia gravis.
- Svår respiratorisk nedsättning.
- Allvarlig leverinsufficiens.

4.4 Varningar och försiktighet

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Apodorm och opioider kan leda till sedering, andningsdepression koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Apodorm med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Apodorm samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Tolerans

Viss tolerans mot läkemedlet kan utvecklas och därmed leda till en viss förlust av de hypnotiska effekterna av bensodiazepiner efter upprepad användning under några veckor.

Risk för tillvänjning föreligger. Iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Generellt bör försiktighet iakttagas vid behandling av äldre, patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, vid respiratorisk insufficiens, myasthenia gravis, nedsatt allmäntillstånd eller vid behandling av missbrukare. Försiktighet bör även iakttagas vid samtidig behandling med andra psykofarmaka och vid intag av alkohol.

Hos patienter med cerebral arterioskleros eller med cardiorespiratorisk insufficiens, bör doseringen anpassas med särskild försiktighet.

Beroende

Användning av bensodiazepiner och bensodiazepin-liknande substanser kan leda till utveckling av fysisk eller psykisk beroende. Risken är mer uttalad hos patienter under långtidsbehandling eller vid höga doser, speciellt hos predisponerade patienter med tidigare alkoholism, drogmissbruk, personlighetsstörning eller annan allvarlig psykisk störning i anamnesen.

När fysiskt beroende väl utvecklats kommer plötsliga utsättande att åtföljas av abstinensbesvär. Dessa kan vara huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symptom uppträda: orienteringssvårigheter och nedsatt självbild, domningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer → stickningar samt epileptiska anfall.

Återkommande insomni och ångest är också ett övergående utsättningssyndrom där de symptom som ledde till behandlingen med en bensodiazepin återkommer i förstärkt form. Detta kan även ske vid

abstinenssyndrom vid avslutad behandling. Det kan åtföljas av andra reaktioner såsom humörförändringar, ångest eller sömnrubbingar och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningssymtom/återfall är större efter plötsligt avslutad behandling, rekommenderas det att dosen ska minskas gradvis.

För att minimera risken för beroende, ska bensodiazepiner förskrivas endast efter noggrant övervägande av indikationen, och för kortast möjliga tid. Nödvändigheten av fortsatt behandling bör prövas noggrant.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjlig, beroende på indikationen, men bör inte överstiga 4 veckor för indikationen sömnlöshet inklusive nedtrappning. Denna behandlingstid bör inte förlängas utan omvärdering av situationen.

Det kan vara lämpligt i början av behandlingen att informera patienten om att behandlingen kommer att vara tidsbegränsade och att förklara exakt hur dosen ska trappas ned. Det är också viktigt att patienten är medveten om risken för utsättningssymtom, vilket kan minimera oro över dessa symptom om de skulle inträffa vid hantering av utsättning av läkemedlet.

Vid användning av kortverkande bensodiazepiner finns det indikationer på att utsättningssymtom kan uppkomma inom dosintervallet, särskilt vid användning av höga doser.

Amnesi

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Detta tillstånd inträffar oftast flera timmar efter intag av läkemedlet. För att minska risken för anterograd amnesi ska patienten försäkra sig om att denne kan ha ostörd sömn i 7-8h. Se avsnitt 4.8.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseri, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende samt andra beteendestörningar kan uppträda vid användning av bensodiazepiner. Om detta inträffar, ska användningen av läkemedlet avbrytas. Det är mer sannolikt att dessa reaktioner uppstår hos barn och äldre.

Apodorm innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nitrazepam interagerar med erytromycin. Erytromycinbehandling ökar plasmakoncentrationer av nitrazepam med ca 25 % genom att hämma dess metabolism. Dos Anpassning kan krävas.

Samtidig alkoholkonsumtion bör undvikas. Den sedativa effekten kan förstärkas när läkemedlet används i kombination med alkohol. Detta påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Kombination med andra ämnen som påverkar det centrala nervsystemet bör uppmärksammas. En förstärkning av den sedativa effekten på det centrala nervsystemet kan uppstå vid samtidig användning av följande typer av läkemedel: antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, ångstdämpande/lugnande, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, anti-epileptiska produkter, anestetiska och sedativa antihistaminer.

Opioider: Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Apodorm med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Om man kombinerar nitrazepam med narkotiska analgetika kan man uppleva en förstärkning av

eufori, detta leder till en ökning av risken för psykiskt beroende. Detta gäller också för bensodiazepiner som endast metaboliseras via konjugering men till en lägre grad.

Substanser som hämmar vissa leverenzymmer (särskilt cytokrom P450) kan förstärka effekten av nitrazepam. Detta gäller också för bensodiazepiner som endast metaboliseras via konjugering men till en lägre grad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertila kvinnor

Om produkten förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta sin läkare för att avsluta sin behandling om hon har för avsikt att bli eller tror att hon är gravid.

Graviditet

Nitrazepam passerar placenta och går över till fostret och kan efter kontinuerlig tillförsel under längre tid av graviditeten ge upphov till hypotoni, påverkan av andningsfunktionen och hypotermi hos det nyfödda barnet. I enstaka fall har också abstinenssymptom hos barnet rapporterats. I djurstudier har tillförsel av bensodiazepiner under dräktigheten givit upphov till gomsplatt, CNS-missbildningar och kvarstående beteenderubbningar hos avkomman. Under graviditet bör därför bensodiazepiner ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Amning

Nitrazepam passerar över i modersmjölk, Nitrazepam bör ej ges till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Apodorm kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning och handhavande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Hos ca 3–10 % av patienterna som behandlas med nitrazepam uppträder initialt biverkningar i form av dåsigheit.

Biverkningar är listade nedan per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt, Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Koncentrationssvårigheter
	Sällsynta	Paradoxala reaktioner som excitationstillstånd, aggressivitet, hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Anterograd amnesi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dåsigheit
	Mindre vanliga	Huvudvärk, yrsel, ataxi, minnesluckor.

	Ingen känd frekvens	Magbesvär
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Respiratorisk depression
Magtarmkanalen	Sällsynta	Hypersalivering, bronkial hypersekretion
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Allergiska hudreaktioner.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Störningar i mag-tarmfunktionen, dåsighet som uppträder initialt men som vanligen minskar efter några dagar.

Amnesi

Anterograd amnesi kan inträffa vid användning av terapeutiska doser, risken ökar med högre dos. Amnesin kan vara förenad med beteendeavvikelser (se Varningar och försiktighet).

För att minska risken för anterograd amnesi bör patienten sova ostört i 7–8 timmar efter intaget. Hos spädbarn, små barn samt äldre sängliggande patienter kan, i sällsynta fall, bronkial hypersekretion och hypersalivation uppträda.

Hos äldre kan förvirringstillstånd förekomma vid för hög dosering.

Depression

Redan existerande depression kan framträda vid användning av bensodiazepiner.

Psykiska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och beteendestörningar kan uppträda vid användning av bensodiazepiner och bensodiazepin-liknande medel. Dessa reaktioner kan vara ganska allvarliga med den här produkten. Det är mer sannolikt att det här sker hos barn än hos äldre.

Beroende

Beroende och missbruk av bensodiazepiner, amnesi (anterograd amnesi) kan inträffa under användning av terapeutiska doser eftersom risken ökar vid högre doser.

Abstinenssymtom kan uppstå vid abrupt utsättning av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

OBS! Samtidig förtäring av alkohol förstärker avsevärt toxiska effekter av bensodiazepinderivat.

Toxicitet: Viss toleransutveckling och individuell känslighet. 5 mg till 2-åring och 10 mg till 3-åring gav lindrig, 30 mg till 1½-åring gav måttlig, 20-25 mg till 4 ½-åring gav lindrig till måttlig intoxikation. 10-30 mg till 13-åring gav inga förgiftningssymtom, 50 mg till 14-åring gav måttlig intoxikation. 50-150 mg till vuxna gav lindrig, 150-500 mg till vuxna gav måttlig, 225 mg till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Överdoser av bensodiazepiner brukar manifesteras genom olika grader av depression i centrala nervsystemet, från dåsighet till koma. I lindriga fall är symtomen, dåsighet, mental förvirring och letargi. I allvarigare fall kan symtomen omfatta ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression, koma och i mycket sällsynta fall död. Yrsel, dysartri, muskelsvaghet, somnolens-medvetlöshet men även paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer. Eventuell mydriasis eller mios kan också förekomma. Vid stora doser kan takykardi, hypotermi, illamående och kräkningar förekomma.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Vid eventuellt blodtrycksfall i.v. vätsketillförsel, i svåra fall (ovanligt) inotrop stöd. Kontrollerad andning vid behov. I de flesta fall är symtomatisk behandling tillräcklig. Flumazenil reverserar de centralnervösa effekterna och är indicerat främst vid allvarlig bensodiazepinförgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Till vuxna ges 0,3 mg i.v., därefter ges vid behov upprepade doser med en minuts mellanrum tills effekt erhålles. (Ofta räcker 2-3 doser och totalt ges i regel ej mer än 2 mg). OBS! Effektdurationen är kortare än för bensodiazepinderivat varför kontinuerlig infusion kan vara av värde, förslagsvis 0,3-1 mg/tim (för dosering till barn kontakta Giftinformationscentralen). Flumazenil kan ibland vara olämpligt att ge, t ex till epileptiker och vid vissa blandintoxikationer t.ex. med substanser som kan ge kramper.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel, kramplösande
ATC-kod: N05CD02

Verkningsmekanism

Den verksamma beståndsdel är det fettlösliga bensodiazepinderivatet nitrazepam. Nitrazepam förstärker den normala transmissionen av signalsubstansen GABA i CNS via specifika bensodiazepinreceptorer. GABA hämmar transmissionen av flera viktiga signalsubstanser såsom noradrenalin, serotonin, dopamin och acetylkolin. Nitrazepam har i olika receptorbindningsstudier visat sig ha en relativt stark bindning till bensodiazepinreceptorn.

Farmakodynamisk effekt

Nitrazepam utövar en hypnotisk, sedativ, muskelrelaxerande och antikrampig effekt. Nitrazepam förkortar insomningstiden och minskar benägenheten för spontant uppvaknande under natten. Nitrazepam minskar andelen REM-sömn men förlänger total sömntid genom att öka andelen icke REM-sömn. Toleransutveckling av mer uttalad karaktär tycks ej uppträda mot den hypnotiska effekten, inte ens efter längre tids behandling

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten är ca 80 %. Samtidigt födointag kan förlänga absorptionstiden. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen är 2 l/kg och proteinbindningsgraden är ca 86 %.

Metabolism

Nitrazepam metaboliseras huvudsakligen till 7-aminonitrazepam och 7-acetamidonitrazepam, som båda är farmakologiskt inaktiva.

Eliminering

Halveringstiden för elimination är 18–36 timmar.

Utsöndring sker huvudsakligen via njurarna i metaboliserad form. Eliminationsförmågan kan vara nedsatt hos personer med försämrad lever- och njurfunktion samt hos nyfödda och äldre. Kvinnor och patienter med övervikt kan ha längre halveringstid för elimination på grund av ökad distributionsvolym (Vd).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 136 mg, magnesiumstearat, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 5 mg

Blister: 98x1 st., endos, 20 st., 50 st., 100 st.

Plastburk: 100 st.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda nvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apodorm tabletter 5 mg: 8913

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Apodorm tabletter 5 mg 1974-05-10/2008-01-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-09-13