

 18. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nitrazepam "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29561

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nitrazepam "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg nitrazepam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 95 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant, præget med ”DM” på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af søvnløshed, når det er alvorligt, invaliderende eller udsætter patienten for uacceptabel lidelse, hvor sedation i dagtimerne er acceptabelt.

Den underliggende årsag til søvnløshed bør undersøges, før der træffes beslutning om brug af benzodiazepiner for symptomlindring.

Benzodiazepiner anbefales ikke til primær behandling af psykotisk sygdom.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

5 mg før patienten går til hvile. Denne dosis kan om nødvendigt øges til 10 mg.

Ældre

*Ældre eller svækkede* patienter: Ældre eller patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion vil være særligt udsatte for Nitrazepam "Accord"s bivirkninger. Dosis bør ikke overstige halvdelen af den normalt anbefalede dosis.

Hvis der forefindes organiske hjerneændringer, må doseringen af Nitrazepam "Accord" ikke overstige 5 mg hos disse patienter.

Andre populationer

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kronisk pulmonal insufficiens og hos patienter med kronisk nyre- eller leversygdom.

*Pædiatrisk population*

Nitrazepam "Accord" er kontraindiceret til brug hos børn.

Dosis bør justeres individuelt. Behandlingen bør om muligt være på en intermitterende basis.

Behandlingen bør være så kort som muligt og skal opstartes med den laveste anbefalede dosis. Den maksimale dosis må ikke overskrides. B​ehandlingsvarighed varierer generelt fra et par dage til to uger, dog højst fire uger inkl. nedtrapning. Patienter, der har taget benzodiazepiner i længere tid, kan være nødt til at have en længere periode, hvor doserne reduceres. Speciallægehjælp kan være hensigtsmæssig. Der er begrænset viden om benzodiazepiners effekt og sikkerhed ved langtidsbrug.

I visse tilfælde kan forlængelse ud over den maksimale behandlingsperiode være nødvendigt; i så tilfælde bør det ikke ske uden revurdering af patientens tilstand. Langvarig kronisk brug frarådes. Det kan være hensigtsmæssigt ved behandlingens start at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed og at forklare præcist, hvordan dosis nedsættes gradvist. Det er endvidere vigtigt, at patienten er klar over muligheden for rebound effekt (se *Bivirkninger*) for derved at minimere angsten for sådanne symptomer, hvis de skulle forekomme, mens behandlingen aftrappes. Behandling med Nitrazepam "Accord" bør ikke seponeres pludseligt, men dosis nedsættes gradvist.

Produktet bør tages lige før sengetid.

Det skal desuden understreges, for langtidsvirkende benzodiazepiner, at patienten bør kontrolleres regelmæssigt i starten af ​​behandling for, hvis nødvendigt, at nedsætte dosis eller hyppighed for at forhindre overdosering på grund af ophobning.

Administration

Nitrazepam "Accord" er til oral administration.

**4.3 Kontraindikationer**

Patienter med kendt overfølsomhed over for benzodiazepiner, nitrazepam eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om overfølsomhedsreaktioner med benzodiazepiner, herunder udslæt, angioødem og hypertension hos disponerede patienter.

Anvendelse af dette lægemiddel er også kontraindiceret hos patienter med akut lungesvigt; respiratorisk depression; fobiske eller obsessionelle tilstande; kronisk psykose; myasthenia gravis; søvnapnø-syndrom; alvorlig leverinsufficiens; anvendelse til børn.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kronisk pulmonal insufficiens og hos patienter med kronisk nyre- eller leversygdom. Benzodiazepiner er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverinsufficiens.

Nitrazepam "Accord" bør ikke anvendes alene til behandling af depression eller angst i forbindelse med depression, da selvmord kan udløses hos sådanne patienter. Benzodiazepiner bør anvendes med stor forsigtighed hos patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug. Benzodiazepiner anbefales ikke til primær behandling af psykotisk sygdom.

Hvis patienten vækkes i perioden med maksimal lægemiddelaktivitet, kan hukommelsen påvirkes.

I tilfælde af tab eller dødsfald i familien kan psykologisk tilpasning hæmmes af benzodiazepiner.

Anvendelse af benzodiazepiner kan føre til udvikling af fysisk og psykisk afhængighed af disse præparater. Risikoen for afhængighed øges, når der anvendes højere dosis, især ved indgivelse over længere tid. Dette er især tilfældet hos patienter med alkoholisme eller stofmisbrug i anamnesen, eller hos patienter med udprægede personlighedsforstyrrelser. Det er af afgørende betydning med regelmæssig overvågning af disse patienter. Rutinemæssige gentagne receptudskrivelser bør undgås, og behandlingen bør seponeres gradvist. Der er rapporteret om symptomer som depression, hovedpine, muskelsvaghed, nervøsitet, ekstrem angst, spænding, rastløshed, forvirring, humørsvingninger, rebound insomnia, irritabilitet, svedtendens og diarré efter pludseligt behandlingsophør hos patienter, der får selv normale terapeutiske doser i korte tidsperioder.

Når der anvendes langtidsvirkende benzodiazepiner er det vigtigt at advare mod at skifte til et korttidsvirkende benzodiazepin, idet der kan udvikles abstinenssymptomer.

*I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme:* derealisation, depersonalisation, lydoverfølsomhed, følelsesløshed og snurren i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt og hallucinationer eller epileptiske anfald. I sjældne tilfælde kan ophør efter store doser medføre konfusion og psykotiske manifestationer og kramper. Der er rapporteret om misbrug af benzodiazepiner.

Der kan udvikles en vis nedsættelse af den hypnotiske virkning af korttidsvirkende nitrazepam efter gentagen anvendelse i få uger.

Der er rapporteret om unormale psykologiske reaktioner med benzodiazepiner. Sjældne adfærdsmæssige virkninger omfatter paradoksale aggressive udbrud, spænding, forvirring, rastløshed, agitation, irritabilitet, vrangforestillinger, raserianfald, mareridt, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og blotlægning af ​​depression med suicidale tendenser. Der skal derfor anvendes ekstrem forsigtighed ved ordination af benzodiazepiner til patienter med personlighedsforstyrrelser. Såfremt nogen af ​​disse reaktioner opstår, skal lægemidlet straks seponeres. Disse reaktioner kan være ganske alvorlige og er mere tilbøjelige til at forekomme hos ældre.

Benzodiazepiner kan fremkalde anterograd amnesi. Tilstanden opstår normalt 1 til 2 timer efter indtagelse af lægemidlet og kan vare op til flere timer. For at mindske risikoen, skal patienterne derfor sikre, at de vil være i stand til at have en uafbrudt søvn i 7 til 8 timer.

På grund af den muskelafslappende effekt er der risiko for fald og dermed hoftebrud især for ældre patienter, når de står op om natten.

*Risiko ved samtidig anvendelse af opioider:*

Samtidig brug af Nitrazepam Accord og opioider kan resultere i sedering, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af benzodiazepiner og opioider forbeholdes patienter, for hvem der ikke er mulighed for alternative behandlingsmuligheder.
Hvis der træffes beslutning om at ordinere benzodiazepiner samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt (se også generel dosisanbefaling under pkt. 4.2).

Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne forbindelse anbefales det på det kraftigste at oplyse patienter og deres pårørende og hjælpere (hvis relevant) om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Nitrazepam "Accord" indeholder lactose. Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerance, Lapp lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der kan forekomme forøgelse af den centrale depressive virkning, hvis benzodiazepiner kombineres med centralt virkende lægemidler, såsom neuroleptika, beroligende midler, antidepressiva, hypnotika, analgetika og anæstetika, antiepileptika og sedative antihistaminer. I tilfælde af narkotiske analgetika kan der også forekomme forstærkning af eufori, hvilket fører til en stigning i psykisk afhængighed. Ældre kræver særlig overvågning.

Når Nitrazepam "Accord" anvendes i forbindelse med anti-epileptiske lægemidler, kan bivirkninger og toksicitet være mere tydelig, især med hydantoiner eller barbiturater eller kombinationer med disse. Dette kræver ekstra forsigtighed, når dosis justeres i de indledende stadier af behandlingen.

Opioider:

Samtidig brug af benzodiazepiner og opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv virkning. Doseringen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

Kendte inhibitorer af leverenzymer, især cytochrom P450, har vist sig at reducere benzodiazepiners clearance og kan potensere deres indvirkning. Kendte induktorer af leverenzymer, fx. rifampicin, kan øge benzodiazepiners clearance.

Samtidig indtagelse af alkohol bør undgås. Den sløvende effekt kan forstærkes, når præparatet benyttes i kombination med alkohol. Dette påvirker evnen til at køre eller betjene maskiner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen beviser for lægemiddelsikkerhed under graviditet. Bevis fra dyreforsøg påviser heller ikke lægemiddelsikkerhed. Må ikke anvendes under graviditet, især i det første og sidste trimester, medmindre der er tvingende årsager.

Hvis præparatet ordineres til en kvinde i den fertile alder, bør hun tilskyndes at kontakte sin læge vedrørende ophør med behandlingen, hvis hun ønsker at blive gravid eller tror hun er gravid.

Administration af benzodiazepiner i det sidste trimester af graviditeten eller under veerne har vist sig at medføre uregelmæssigheder i fostrets hjertefrekvens og hypotoni, dårlig dieevne, hypotermi og moderat respirationsdepression hos den nyfødte.

Spædbørn født af mødre, der har indtaget benzodiazepiner konstant under den sidste del af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed og kan have risiko for at udvikle abstinenssymptomer efter fødslen.

Amning

Da benzodiazepiner udskilles i brystmælk, frarådes anvendelse af Nitrazepam "Accord" hos mødre, der ammer.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Patienter bør informeres om, at Nitrazepam "Accord", lige som alle denne slags lægemidler, kan ændre patienternes præstationer ved krævende opgaver. Sedation, amnesi, nedsat koncentration og nedsat muskelfunktion kan påvirke evnen til at køre eller betjene maskiner. Hvis der opstår utilstrækkelig søvnvarighed, kan sandsynligheden for nedsat agtpågivenhed øges. Patienterne bør desuden informeres om, at alkohol kan forstærke eventuelle funktionshæmninger, og bør derfor undgås under behandlingen.

Dette lægemiddel kan forringe den kognitive funktion og kan påvirke patientens evne til at køre sikkert. Denne type lægemidler er på listen over stoffer, der indgår i tabel H3.2, jf. § 54 i færdselsloven. Ved ordination af dette lægemiddel, skal patienten orienteres om:

* Lægemidlet vil sandsynligvis påvirke din evne til at føre motorkøretøj
* Du må ikke føre motorkøretøj, før du ved, hvordan lægemidlet påvirker dig
* Det er strafbart at køre under påvirkning af dette lægemiddel
* Du begår dog ikke en strafbar handling, hvis:

- Lægemidlet er ordineret til behandling af et medicinsk eller dentalt problem og

- Du har taget det i overensstemmelse med de instruktioner, du har fået af den ordinerende læge, samt instruktionerne i det informationsmateriale, der følger med lægemidlet

- Det har vist sig, at lægemidlet ikke påvirker din evne til at køre sikkert

**4.8 Bivirkninger**

| **Systemorgan-klasse**  | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)**  | **Sjælden (1/10.000 til </1000)** | **Meget sjælden (<1/10.000)** | **Hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data).** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod- og lymfesystem** |  |  | Bloddyskra-sier |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Ændring i libido |  | Afhængighed og misbrug af benzodiazepiner, amnesi (2), depression (3), abstinenssymptomer (1) |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, ataksi, døsighed, følelsesforladt-hed, nedsat opmærksomhed, forvirring, træthed, hovedpine (4) |  |  |  |  |
| **Øjne** | Dobbeltsyn |  | Synsforstyr-relser |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Vertigo |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |  | Hypotension |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |  | Mavebesvær |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Gulsot |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Hududslæt |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelsvaghed |  |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Urinretention |  |  |

(1) Behandlingen kan (selv i terapeutiske doser) føre til udvikling af fysisk og psykisk afhængighed: seponering af behandlingen kan medføre abstinenssymptomer eller rebound effekt, et transient syndrom, hvor symptomerne, der førte til behandling med benzodiazepiner eller benzodiazepin-lignende middel, gentager sig i en udvidet form. Det kan være ledsaget af andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst og rastløshed. Da risikoen for abstinenssymptomer/rebound effekt er større efter pludseligt ophør med behandlingen, anbefales det, at doseringen reduceres gradvist.

(2) Anterograd amnesi kan forekomme ved terapeutiske doser, med stigende risiko ved højere doser. Amnesivirkning kan være forbundet med uhensigtsmæssig adfærd.

(3) Allerede eksisterende depression kan blotlægges ved brug af benzodiazepiner.

(4) Disse fænomener er dosisrelaterede og forekommer overvejende i starten af ​​behandlingen. De forsvinder sædvanligvis ved gentagen administration. Ældre er særligt følsomme over for virkningerne af centralt-depressive lægemidler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Når Nitrazepam "Accord" tages alene i overdosis medfører det få problemer og er ikke livstruende, medmindre det kombineres med andre CNS-depressive stoffer (inkl. alkohol).

Ved behandling af overdosering med ethvert lægemiddel bør man være opmærksom på, at flere stoffer kan være indtaget.

Symptomer

Overdosering med benzodiazepiner viser sig normalt ved forskellige grader af depression af centralnervesystemet, der kan variere fra sløvhed til koma. I milde tilfælde omfatter symptomerne sløvhed, mental forvirring, dysartri og døsighed. I alvorligere tilfælde omfatter symptomerne ataksi, hypotoni, hypotension, åndedrætsbesvær, sjældent koma og meget sjældent død.

Behandling

Efter overdosering med orale benzodiazepiner bør opkastning fremprovokeres (inden for 1 time), hvis patienten er ved bevidsthed. Hvis patienten er bevidstløs, bør der foretages udskylning af mavesækken under beskyttelse af luftvejene. Hvis det ikke er hensigtsmæssigt at tømme mavesækken, bør der gives aktivt kul for at nedsætte absorptionen.

Der bør under intensiv overvågning vises særlig opmærksomhed over for åndedræts- og hjertefunktioner. Værdien af ​​dialyse er ikke blevet fastlagt. Flumazenil er en specifik IV-antidot til brug i nødsituationer. Patienter med behov for en sådan indgriben bør overvåges nøje på hospitalet (se særskilte ordinationsoplysninger). Benzodiazepin-antagonisten flumazenil er ikke indiceret til patienter med epilepsi, som er blevet behandlet med benzodiazepiner. Antagonisme af benzodiazepins effekt hos disse patienter kan udløse anfald.

Hvis der opstår excitation, bør barbiturater ikke anvendes.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotika og beroligende midler, benzodiazepinderivater. ATC-kode: N 05 CD 02.

Nitrazepam "Accord" er et benzodiazepinderivat med sedative egenskaber. Det virker inden for 30 til 60 minutter og medfører søvn i en varighed af 6 til 8 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lægemidlet absorberes godt fra mave-tarm-kanalen og maksimal plasmakoncentration opnås inden for 2 timer efter indgivelse. To timer efter administration er koncentrationen af ​​nitrazepam i cerebrospinalvæsken ca. 8 %, og efter 36 timer er ca. 16 % af koncentrationen i plasma. Cerebrospinalvæskekoncentration svarer således til den ikke-protein-bundne fraktion af aktivstoffet i plasmaet. Steady-state-niveauer opnås inden for 5 dage.

Fordeling

Hos yngre personer er fordelingsvolumen 2l/kg. Hos ældre patienter er fordelingsvolumen større, og den gennemsnitlige halveringstid stiger til 40 timer.

Biotransformation

Nitrazepam gennemgår biotransformation til en række metabolitter, hvoraf ingen besidder signifikant klinisk aktivitet.

Elimination

Omkring 5 % af metabolitterne udskilles uændret i urinen sammen med mindre end 10 % af hver af 7-amino- og 7-acetylamino-metabolitterne i de første 48 timer. Hos yngre personer er fordelingsvolumen 2l/kg. Hos ældre patienter er fordelingsvolumen større, og den gennemsnitlige halveringstid stiger til 40 timer.

Halveringstiden er, i gennemsnit, 24 timer.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Der er ikke påvist nogen klar korrelation mellem blodets indhold af Nitrazepam "Accord" og dets kliniske virkninger.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ikke anført.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Talcum (E553b)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminiumsblisterkort

Pakningsstørrelser: 10, 20, 25, 28, 30, 50, 60 og 100 stk.

HDPE-beholder med børnesikret PP-hætte

Pakningsstørrelser: 30, 500 og 1000 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55229

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2023