

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eatan® N, 10 mg Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Eatan® N enthält 10 mg Nitrazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runder, biplane, 10 mm große Tablette mit Facette, Kreuzbruchrille auf der einen Seite und Prägung „Eatan® N“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden. Ein weiteres Teilen der Tablette dient nur einem erleichterten Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eatan® N wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von Schlafstörungen

Hinweis:

Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die maximale Dosis sollte nicht überschritten werden. Geschwächte Patienten oder Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Eatan® N Tabletten enthalten eine Kreuzbruchrille. Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen (je 5 mg Nitrazepam) geteilt werden. Ein weiteres Teilen der Tablette dient nur einem erleichterten Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Viertel.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht realisierbar sind, stehen andere Arzneimittel zur Verfügung.

Erwachsene erhalten 2,5–5 mg Nitrazepam, als Höchstdosis 10 mg Nitrazepam.

Ältere Patienten erhalten 2,5 mg Nitrazepam, als Höchstdosis 5 mg Nitrazepam.

Art der Anwendung

Eatan® N wird abends direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser) eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum 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 eines Rebound-Phänomens bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen – falls sie nach Absetzen des Arzneimittels auftreten sollten – verringert werden kann.

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
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- spinale und zerebrale Ataxien
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Nitrazepam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Nitrazepam zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Nitrazepam und einem Opioid getroffen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2). Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und deren Umfeld zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (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 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 Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit 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.

Absetzerscheinungen

Auch nach plötzlichem Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomen) 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.

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte 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 eine anterograde Amnesie verursachen. Das bedeutet, dass nach erfolgter Arzneimittelnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktion

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 und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Eatan® N beendet werden.

Spezifische Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

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.

Sonstige Hinweise

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/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz auf Grund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

Eatan[®] N enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrazepam mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika
- Analgetika
- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium

Opiode

Bei Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Substanzen wie Nitrazepam zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien 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

Während der Behandlung mit Eatan[®] N sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Eatan[®] N in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls Eatan[®] N einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Schwangerschaft

Eatan[®] N 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 Eatan[®] N in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen wie Unregelmäßigkeiten bei der fötalen Herzfrequenz als auch Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) beim Neugeborenen 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 Überdosierung und Vergiftung mit Benzodiazepinen liegen vor.

Stillzeit

Nitrazepam geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher sollte Eatan[®] N in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosen von Eatan[®] N in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Fertilität

Klinische Daten zur Fertilität liegen nicht vor. Nitrazepam führt bei der Ratte zu Störungen der Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer oder bei Einnahme zusammen mit Alkohol (siehe auch Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten nicht aktiv am Straßenver-

kehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn sie die genannten Nebenwirkungen entwickeln.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten so lange unterbleiben, bis sich gezeigt hat, dass die Reaktionsfähigkeit des Patienten durch Nitrazepam nicht beeinträchtigt wird. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 lebensbedrohend, 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, Koma und in seltenen Fällen Todesfällen reichen können.

Therapie der Überdosierung

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 schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Blutdyskrasie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Hypersensitivität (Anaphylaxie und Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Änderung der Libido
Nicht bekannt	Gedämpfte Emotionen ¹ , Verwirrtheit ¹ Depression; ebenso können bereits vorhandene Depressionen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4) Psychiatrische sowie „paradoxe“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Feindseligkeit, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, Enthemmung und andere Verhaltensstörungen, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Eatan® N beendet werden. Physische und psychische Abhängigkeit, auch schon in therapeutischen Dosen; nach Beenden der Therapie Entzugs- und Rebound-Phänomene (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Tremor
Nicht bekannt	Somnolenz ¹ , verringerte Aufmerksamkeit ¹ , Kopfschmerzen ¹ , Ataxie ¹ , Schwindelgefühl ¹ , Schwindel, Bewegungsunsicherheit ¹ , Benommenheit, Sedierung, Nachwirkungen am Tag nach der Einnahme (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw.) ¹ Anterograde Amnesie (Gedächtnislücke für den Zeitraum nach der Einnahme) (siehe Abschnitt 4.4) Dysarthrie und verwaschene Sprache
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehstörungen ¹ , Doppelsehen
Gefäßerkrankungen	
Selten	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	
Selten	Atemdepression, insbesondere während der Nacht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Störungen des Magen-Darm-Traktes
Selten	Übelkeit
Nicht bekannt	Störungen des Speichelflusses
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Gelbsucht
Nicht bekannt	Erhöhte Leberwerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Hautreaktionen
Selten	Stevens-Johnson Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten	Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Muskelschwäche ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Harnretention
Nicht bekannt	Inkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Nicht bekannt	Sturzgefahr, Müdigkeit ¹

¹ Diese Nebenwirkungen können in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis insbesondere zu Beginn der Therapie auftreten. In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Nitrazepamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Zur Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkung ist die Gabe von Flumazenil bei Intoxi-

kation mit schweren Atem- und Herz-Kreislaufproblemen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa
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 angst-dämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekte. Darüber hinaus zeigt Nitrazepam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 maximale Plasmakonzentration 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 der steady-state-Konzentration 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 an seiner Nitrogruppe metabolisiert in ein 7-Aminoderivat und rasch in das 7-Acetaminoderivat transformiert. Diese Acetylierung kann genetisch determiniert schneller oder langsamer verlaufen, ohne dass sich hieraus Konsequenzen für die Dosierung ergeben, da diese Hauptmetaboliten pharmakologisch inaktiv sind.

Daneben wird Nitrazepam in geringerem Umfang in 3-Stellung hydroxiliert und nachfolgend konjugiert in einen pharmakologisch aktiven Metaboliten (3-Hydroxynitrazepam), der klinisch wenig relevant ist.

Die Elimination erfolgt überwiegend renal, etwa 1 % erscheint unverändert im Urin. Nach intravenöser Gabe werden 93 % der Dosis im 120-h-Sammelurin wiedergefunden, 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 lang wie 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 nach oraler Gabe zwischen 54 und 98 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 4.9

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.

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Nitrazepam liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

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

Ergebnisse aus Tierversuchen

Nach hohen Dosen von Eatan® N während der Organogenese ergaben sich Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften bei der Ratte.

Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

Nitrazepam führt bei der Ratte zu Störungen der Spermatogenese.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Siliciumdioxid (methyliert)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit 10 N1 und 20 N2 Tabletten in PVC/Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESTITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER

937.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. April 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

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 Arbeitsgemein-

schaft 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 sogenannte „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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt