

SPK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mogadon 5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5mg nitrazepam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Mogadon bevat lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tablet kan in twee gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Slaapstoornissen

Kortdurende behandeling van insomnie

Insomnie veroorzaakt door een onbehandelde endogene depressie is geen indicatie. Het gebruik van benzodiazepines is alleen geïndiceerd voor ernstige en invaliderende slaapstoornissen, of wanneer de slaapstoornissen een duidelijk lijden veroorzaken.

Epilepsie

Adjuvante therapie bij epilepsie: behandeling van flexiespasmen met hypsaritmie (syndroom van West) en epileptische encefalopathie bij kinderen met trage diffuse spikegolven (syndroom van Lennox-Gastaut).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Slaapstoornissen

Mogadon dient te worden ingenomen 's avonds, onmiddellijk voor het slapengaan.

De behandeling moet aan de laagst mogelijke dosis gestart worden.

Volwassenen:

1 tablet (5mg)

Afhankelijk van de respons van de patiënt kan de gemiddelde dosis worden verlaagd of verhoogd tot 10 mg maximum bij ambulante patiënten. In zeldzame gevallen kan de dosis verhoogd worden tot maximum 20 mg bij gehospitaliseerde patiënten.

Bejaarde patiënten:

½ tot 1 tablet (de helft van de aanbevolen volwassen dosis).

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De duur van de behandeling ligt meestal tussen enkele dagen en twee weken, met een maximum van 4 weken, inclusief een progressieve afbouwperiode van de dosis.

Langdurige behandeling:

In sommige gevallen kan het nodig zijn de behandeling langer voort te zetten dan de maximum duur vóór deze beslissing genomen wordt moet de toestand van de patiënt opnieuw geëvalueerd worden.

Om zich te vergewissen van de noodzaak van het voortzetten van de behandeling met Mogadon, dienen regelmatig perioden zonder behandeling ingelast te worden.

De behandeling met Mogadon mag niet plots gestopt worden, en de dosis moet progressief afgebouwd worden. Het kan nuttig zijn de patiënt bij de start van de behandeling te informeren dat het voor een beperkte periode zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosis zal worden verlaagd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de kans op rebound-verschijnselen (zie rubriek 4.8) waardoor de angst over dergelijke symptomen wordt geminimaliseerd indien ze zouden voorkomen terwijl de behandeling met het geneesmiddel wordt stopgezet.

Voor langwerkende benzodiazepines moet worden vermeld dat de patiënt regelmatig moet worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling om de dosis of frequentie van de toediening indien nodig te verlagen, zodat een overdosis omwille van accumulatie voorkomen kan worden.

Epilepsie

De dosis wordt voornamelijk op individuele basis bepaald. Ze hangt af van de leeftijd en de individuele gevoeligheid. De dosis moet individueel bepaald worden voor elke patiënt, in functie van de klinische respons en de tolerantie.

De initiële dosis is gemiddeld 0,2 mg/kg/24uur, toegediend in twee innames. Deze dosis mag verhoogd worden tot maximum 1 mg/kg/24u (in twee innames).

Zuigelingen tot 1 jaar: 1 tot 2 tabletten/24uur.

Kinderen van 2 tot 14 jaar: 3 tabletten/24uur

De totale dagelijkse dosis moet verdeeld worden over twee innames.

Deze hoge dosissen kunnen bronchiale hypersecretie veroorzaken bij epileptische zuigelingen; daarom moet bij deze zuigelingen een onderzoek uitgevoerd worden vóór de behandeling om zeker te zijn dat de bovenste luchtwegen vrij zijn.

De behandeling met Mogadon mag niet plots gestopt worden, maar de dosis moet geleidelijk afgebouwd worden.

Regelmatig dient de combinatie van Mogadon met een concomitante therapie op basis van één of meerdere anti-epileptica overwogen worden. In dat geval dient de dosis van elk geneesmiddel aangepast te worden om het optimale effect te bereiken.

Zoals alle geneesmiddelen voor absences ('petit mal'), moet Mogadon worden toegediend samen met barbituraten of hydantoïnes om episodes van tonisch-clonische aanvallen van een latent 'grand mal' te voorkomen.

Pediatische patiënten

Mogadon-tabletten zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen met uitzondering van adjuvante behandeling van epilepsie: behandeling van epileptische encefalopathie bij kinderen met trage diffuse spike-golven (syndroom van Lennox-Gastaut).

Aan kinderen onder de 6 jaar mogen benzodiazepines alleen worden toegediend na beslissing door en onder toezicht van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog), die zelf de dosis zal bepalen.

Ouderen en verzwakte patiënten

Ouderen of patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie zijn in het bijzonder vatbaar voor de bijwerkingen van Mogadon. De doses mogen niet hoger zijn dan de helft van deze die normaal worden aanbevolen. In geval van organische hersenveranderingen mag de dosis Mogadon niet hoger zijn dan 5 mg bij deze patiënten.

Andere populatie

Bij patiënten met chronische longinsufficiëntie en bij patiënten die lijden aan een chronische nier- of leverziekte moet de dosis mogelijk worden verlaagd.

Wijze van toediening

De tabletten kunnen ingeslikt, gekauwd of opgelost worden in een beetje water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- myasthenia gravis
- gekende overgevoeligheid voor nitrazepam, andere benzodiazepines of een van de hulpstoffen van Mogadon, overgevoeligheidsreacties gelinkt aan benzodiazepines zoals huiduitslag, angio-oedeem en lage bloeddruk werden in enkele zeldzame gevallen gemeld bij zwakke patiënten.
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- slaapapneusyndroom
- ernstige leverinsufficiëntie
- ataxia spino-cerebellaris
- behandeling van insomnia bij kinderen en jongvolwassenen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet altijd eerst naar een onderliggende oorzaak van de insomnia worden gezocht, alvorens te beslissen om benzodiazepines te gebruiken om de symptomen ervan te verlichten.

Het gebruik van benzodiazepines is niet aangeraden voor de primaire behandeling van fobieën of obsessies, chronische psychoses of psychotische aandoeningen.

Tolerantie

Na een herhaalde toediening gedurende enkele weken, kan een zekere gewenning aan de hypnotische effecten van de benzodiazepines ontstaan.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines en analoge stoffen kan leiden tot een lichamelijke en psychologische afhankelijkheid van deze geneesmiddelen. Het risico van verslaving neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling; het risico ligt eveneens hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme of toxicomanie of bij patiënten die lijden aan duidelijke persoonlijkheidsstoornissen. Een regelmatige opvolging van deze patiënten is essentieel, een routineuze hernieuwing van doktersvoorschriften moet worden vermeden en de behandeling moet progressief worden afgebouwd.

Wanneer zich een lichamelijke verslaving heeft ontwikkeld, kunnen dervingssymptomen optreden wanneer de behandeling plots wordt gestopt. Deze dervingssymptomen kunnen bestaan uit: depressie, hoofdpijn, spierpijn en -zwakte, extreme angst, gespannenheid, nervositeit, transpiratie, diarree, verwarring en prikkelbaarheid. Dergelijke symptomen werden gerapporteerd na de plotse stopzetting van de behandeling, zelfs bij patiënten die gedurende korte periodes normale therapeutische doses toegediend kregen. Wanneer langwerkende benzodiazepines worden gebruikt, is het belangrijk te waarschuwen dat, wanneer er wordt overgeschakeld naar een kortwerkend benzodiazepine, onthoudingsverschijnselen kunnen optreden. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: derealisatie en depersonalisatie, hyperacousie, ongevoeligheid en tintelend gevoel in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijke aanrakingen, hallucinaties en epileptische aanvallen. In zeldzame gevallen kan een stopzetting van de behandeling na een overdosering leiden tot verwarring en psychotische symptomen en crisissen. Er werden meldingen gemaakt van misbruik van benzodiazepines.

Rebound-insomnia en angst

Na het stoppen van de behandeling met een slaapmiddel, kan een tijdelijk syndroom, rebound-insomnia, waargenomen worden met verhoogde terugkeer van de symptomen waarvoor de benzodiazepines of analoge stoffen oorspronkelijk gebruikt werden. Dit syndroom kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst en nervositeit. Aangezien het risico op dervings- of rebound-effecten groter is als de behandeling plots gestopt wordt, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2) en mag niet langer zijn dan 4 weken, inclusief de geleidelijke afbouwperiode van de dosis.

Na deze periode mag de behandeling slechts worden voortgezet na de toestand van de patiënt opnieuw te hebben onderzocht. Het kan nuttig zijn de patiënt van bij het begin te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en hem in detail uit te leggen hoe de dosis progressief afgebouwd wordt. Een plots stopzetting van de behandeling kan convulsies of een epilepsieaanval uitlokken bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van convulsies. Bovendien dient de patiënt geïnformeerd te zijn van het risico op rebound-effecten om de angst die gepaard zou kunnen gaan met het optreden van dit verschijnsel bij stopzetting van de behandeling tot een minimum te beperken.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken.

Dit verschijnsel doet zich meestal voor enkele uren na de inname van het geneesmiddel, en kan enkele uren aanhouden. Om het risico te beperken, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze 7 tot 8 uren zonder onderbreking kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8).

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het gebruik van benzodiazepines kan gepaard gaan met zeldzame ongewone psychologische reacties zoals nervositeit, verwardheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, rusteloosheid, psychotische symptomen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen, depressie met zelfmoordneigingen. Benzodiazepines dienen dus met de grootste voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met persoonlijkheidsstoornissen. Indien de bovenstaande symptomen optreden moet de behandeling stopgezet worden. Deze reacties komen meer voor bij kinderen en bejaarden.

Concomitant gebruik met alcohol/geneesmiddelen die het CZS onderdrukken

Het concomitant gebruik van nitrazepam met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk concomitant gebruik kan de klinische effecten van nitrazepam mogelijk versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie, ademhalingsonderdrukking en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5).

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Mogadon en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Mogadon met opioïden worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om Mogadon samen met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook sterk aanbeveling om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

Speciale groepen patiënten

- Kinderen en bejaarden: de dosisaanbevelingen volgen. Bij kinderen jonger dan 6 jaar is het gebruik van benzodiazepines voorbehouden voor zeldzame en specifieke aandoeningen, na beslissing van een specialist (pediater, neuropediater, psychiater, neuroloog) en onder zijn toezicht. Kinderen zijn gevoeliger voor de effecten van benzodiazepines op het centrale zenuwstelsel; aangezien het metabolisme nog niet volledig ontwikkeld is bij kinderen, kan de vorming van inactieve metabolieten geremd worden of onvolledig zijn. Zuigelingen, jonge kinderen en bejaarden vertonen in zeldzame gevallen bronchiale hypersecretie en overvloedige speekselsecretie die tot slikpneumonie kunnen leiden (pneumonie door aspiratie). Er werd een toename van de intensiteit en incidentie of van de toxiciteit op het CZS met de leeftijd vastgesteld, voornamelijk bij gebruik van hoge doses. Bijgevolg mag de dosering van Mogadon bij

oudere patiënten niet meer dan 5 mg bedragen (zie rubriek 4.2). Omwille van het myorelaxerende effect is er een risico op vallen en breuken bij ouderen.

- Een beperkte dosis is eveneens aanbevolen bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie of met een chronische nier- of leverziekte. Benzodiazepines zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.
- Benzodiazepines moeten met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholisme en toxicomanie.
- In geval van een verlies of rouw, kunnen benzodiazepines het normale psychologische rouw- en acceptatieproces remmen.
- Een bestaande depressie kan zich manifesteren of erger worden tijdens het gebruik van benzodiazepines, inclusief nitrazepam. Het gebruik van benzodiazepines kan zelfmoordneigingen aan het licht brengen bij patiënten met een depressie en mogen in dat geval niet worden gebruikt zonder een gepaste behandeling met antidepressiva.
- Mogadon bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp lactase tekort of malabsorptie van glucose/galactose dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van alcohol wordt afgeraden. Bij concomitant gebruik van nitrazepam en alcohol kan een kalmerend effect optreden. Deze werking beïnvloedt het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen.

Er moet rekening worden gehouden met stoffen die de werking van het centrale zenuwstelsel onderdrukken. Een versterking van het onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel treedt op bij combinatie met de volgende middelen: barbituraten, antipsychotica, andere hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anticonvulsiva, anaesthetica, sedatieve antihistaminica, antihypertensiva en bètablokkers. De concomitante toediening van theofylline of aminofylline kan de sedatieve effecten van benzodiazepines verlichten.

Bij gebruik met narcotische analgetica kan eveneens een versterking van de euforie worden waargenomen, wat de psychologische afhankelijkheid versterkt.

Ouderen dienen nauwlettend te worden opgevolgd.

Het concomitant gebruik van benzodiazepines en natriumoxybaat kan de effecten van het natriumoxybaat versterken.

Wanneer Mogadon gelijktijdig met anticonvulsiva wordt gebruikt, kunnen er vaker nevenwerkingen en toxiciteit optreden, in het bijzonder met hydantoïnes of barbituraten of met combinaties die deze bevatten. Daarom moet bijzondere aandacht worden besteed aan het aanpassen van de dosis tijdens de eerste fases van de behandeling.

Stoffen die bepaalde leverenzymen (meer bepaald cytochroom P450) inhiberen, kunnen de klaring van de benzodiazepines en soortgelijke geneesmiddelen verminderen, bijvoorbeeld cimetidine, bepaalde schimmelwerende middelen uit de groep van de azolen, omeprazol,

anti-retrovirale proteaseremmers, macrolide antibiotica, calciumantagonisten, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI) en disulfiram, en bijgevolg ook hun werking terwijl de stoffen die bepaalde leverenzymen induceren, bijvoorbeeld rifampicine of sint-janskruid, de klaring van de benzodiazepines kunnen verhogen. De concomitante inname van valeriana kan de effecten van nitrazepam versterken of verlichten. Een concomitante behandeling met valproïnezuur verhoogt het risico op psychose.

Opioiden:

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Mogadon met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nitrazepam dringt door de placentabarière heen. Er bestaan weinig gegevens over het gebruik van nitrazepam bij zwangere vrouwen. Er zijn geïsoleerde gevallen bekend waarbij zeer hoge doses nitrazepam tot congenitale afwijkingen bij mensen hebben geleid. Gerapporteerd is dat de toediening van benzodiazepines (inclusief nitrazepam) tijdens het laatste trimester van de zwangerschap of de bevalling kan leiden tot onregelmatige hartslag bij foetussen, en hypotonie, zwakke zuigreflex, hypothermie en matige ademhalingsdepressie bij pasgeborenen. Kinderen geboren uit moeders die in de laatste fase van de zwangerschap chronisch benzodiazepines genomen hebben, hebben mogelijk een lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld en kunnen dervingssymptomen vertonen in de post-natale periode. Studies bij dieren hebben een toxiciteit op de voortplanting aan het licht gebracht (zie rubriek 5.3).

Mogadon mag tijdens de zwangerschap niet worden ingenomen, in het bijzonder tijdens het eerste en het laatste trimester, tenzij de klinische toestand van de vrouw de behandeling met nitrazepam rechtvaardigt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling een effectief anticonceptiemiddel gebruiken.

Borstvoeding

Nitrazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de effecten van nitrazepam bij pasgeborenen/zuigelingen. Daarom mag nitrazepam niet worden gebruikt tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens voor de mens bekend. In studies met nitrazepam bij muizen en ratten werd een verandering van de spermatogenese bij de mannetjes vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De patiënten moeten erop worden gewezen dat Mogadon, net zoals alle andere geneesmiddelen van dit type, de prestaties van de patiënten bij gespecialiseerde taken kan beïnvloeden. Symptomen zoals sedatie, amnesie, verminderde concentratie en spierfunctiestoornissen kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie ook rubriek 4.5).

SPK

Een te korte slaap verhoogt het risico op verminderde waakzaamheid. Patiënten moeten bovendien worden geïnformeerd dat het drinken van alcohol deze stoornissen kan versterken en dus dient te worden vermeden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

In het systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen vermeld in volgorde van frequentie volgens de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: bloedvatenproblemen, agranulocytose

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: huidreacties

Zeer zelden: anafylactische shock, angio-oedeem

Psychische stoornissen

Vaak: emotionele problemen, verwarring, depressie (een vooraf bestaande verborgen depressie kan aan het licht worden gebracht door het gebruik van benzodiazepines)

Soms: delirium, slapeloosheid, cognitieve aandoeningen

Zelden: veranderd libido, verslaving, ontweningsverschijnselen, stemmingsstoornissen, nervositeit, rusteloosheid, drugsmisbruik, opgewondenheid, agressiviteit, waanbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychotische symptomen.

Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen, en kunnen ernstig zijn.

Omdat het risico op ontweningsverschijnselen / hervallen groter is na het plots staken van de behandeling, wordt het aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Zenuwstelselaandoeningen

Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor de effecten van kalmerende geneesmiddelen van het centrale zenuwstelsel.

Vaak: slaperigheid tijdens de dag, hoofdpijn, duizeligheid, anterograde amnesie

Soms: evenwichtsstoornissen, hypokinesie, trillingen

Zelden: epilepsie

Niet bekend: dysartrie

Oogaandoeningen

Vaak: diplopie

Zelden: gezichtsproblemen

SPK

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: ademhalingsdepressie (in het bijzonder bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie), verhoging van de bronchiale secretie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: buikpijn, misselijkheid

Lever- en galaandoeningen

Zelden: cholestatische geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag, netelroos, jeuk, dermatitis, erytheem in verschillende vormen, syndroom van Stevens-Johnson

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Omwille van het myorelaxerende effect is er een risico op vallen en breuken bij ouderen.

Vaak: spierzwakte

Zelden: spierspasmen

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: dysmenorroe, ovulatiestoornissen,

Zeer zelden: gynecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid

Soms: ataxie

Zelden: prikkelbaarheid, rebound effect

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Zoals bij andere benzodiazepines is een overdosis van Mogadon niet levensbedreigend, behalve indien de patiënt eveneens alcohol gebruikt heeft of andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

Bij de behandeling van enige overdosis moet men er steeds rekening mee houden dat de patiënt mogelijk meerdere producten tegelijk ingenomen heeft.

Symptomen van overdosering

Een overdosering van benzodiazepines komt gewoonlijk tot uiting in de vorm van wisselende graden van een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen omvatten de symptomen met name slaperigheid, geestelijke verwardheid, articulatiestoornissen en lethargie. In de ernstigere gevallen kunnen symptomen zoals coördinatiestoornissen, verlaagde spierspanning, te lage bloeddruk of ademhalingsonderdrukking voorkomen; in zeldzame gevallen kan een coma optreden en in zeer uitzonderlijke gevallen kan een overdosering leiden tot de dood.

Behandeling van overdosering

In milde gevallen moet de patiënt slapen en moeten de ademhalingsfunctie en de bloedsomloop worden gecontroleerd. Het is niet aangeraden de patiënt te laten braken. Het gebruik van actieve kool kan de absorptie beperken. Een maagspoeling wordt niet systematisch aangeraden maar kan in ernstige gevallen worden uitgevoerd. In ernstige gevallen kunnen andere maatregelen noodzakelijk zijn (stabilisatie van de bloedsomloop, intensieve observatie). Gezien de hoge binding aan eiwitten en het hoge distributievolume van nitrazepam, lijkt een geforceerde diurese of hemodiurese weinig nuttig. Flumazenil is aangeraden als antagonist tegen de onderdrukking van het centrale zenuwstelsel in gevallen van intoxicatie met ernstige cardiovasculaire en respiratoire insufficiëntie. De controle van de cardiovasculaire en respiratoire functies moet behouden blijven.

Het gebruik van flumazenil is gecontraïndiceerd in de volgende gevallen:

- bij epileptische patiënten die behandeld worden met Mogadon (of een ander benzodiazepine), aangezien de neutralisatie van de werking van de benzodiazepine bij deze patiënten aanleiding kan geven tot stuip trekkingen.
- gebruik van tricyclische antidepressiva
- concomitant gebruik van geneesmiddelen die convulsies kunnen opwekken
- ECG-afwijkingen zoals verlengde QRS-interval en QT-interval (die een concomitant gebruik van tricyclische antidepressiva doen vermoeden)

Het antagonisme van het effect van de benzodiazepines bij deze patiënten kan crisissen veroorzaken.

Wanneer er zich een toestand van agitatie voordoet, moet het gebruik van barbituraten worden vermeden.

5. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse : benzodiazepines, ATC-code: N05CD02

Farmacodynamische effecten

Benzodiazepines bezitten anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anti-epileptische eigenschappen. Hun effecten zijn het gevolg van de versterking van de neuro-inhibitorische eigenschappen van de neurotransmitter gamma-aminobutyrisch zuur (GABA).

Mogadon is een benzodiazepineverbinding met pijnstillende eigenschappen. Het werkt binnen 30 à 60 minuten voor een slaap van 6 tot 8 uur.

Werkingsmechanisme

Nitrazepam bindt zich op specifieke receptoren aan de benzodiazepines op de GABA-erge neuronen en versterkt de remmende werking van de GABA-erge neuronen in het zenuwstelsel.

Doeltreffendheid en klinische veiligheid

Na een langdurige behandeling met nitrazepam werd de ontwikkeling van een tolerantie tegen deze verbinding vastgesteld. Het chronische gebruik van benzodiazepine leidt tot compensatie van de veranderingen in het centrale zenuwstelsel. De GABA_A-receptoren worden mogelijk minder gevoelig voor de continue acute effecten van benzodiazepines, ten gevolge van de aanpassing van de GABA_A-receptor zelf, van de intracellulaire mechanismen, of van veranderingen in de neurotransmissiesystemen. Mogelijk treden er gelijktijdig meerdere aanpassingsmechanismen op.

Er werd een toename van de intensiteit en incidentie of van de toxiciteit op het CZS met de leeftijd vastgesteld, in het bijzonder bij gebruik van hoge doses. Bijgevolg mag de dosis Mogadon bij oudere patiënten niet meer dan 5 mg bedragen (zie rubriek 4.2). De hogere toxiciteit op het centrale zenuwstelsel bij oudere personen lijkt het resultaat te zijn van de combinatie van farmacokinetische en farmacodynamische factoren.

In het kader van de behandeling met nitrazepam, vooral met 10 mg, werd in verschillende studies een verandering van de cognitieve en psychomotorische prestaties vastgesteld. In het bijzonder de rijvaardigheid wordt beïnvloed (zie rubriek 4.7). De psychomotorische stoornissen nemen toe met de duur van de behandeling. Bij oudere patiënten is het effect meer uitgesproken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het geneesmiddel wordt goed opgenomen door het maag-darmkanaal en de maximale concentraties in het bloed worden ongeveer 2 uur na de toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid na orale inname bedraagt ongeveer 80% met een grote intra-individuele variabiliteit (van 53% tot 97%). Hoewel de resultaten met betrekking tot de invloed van de voeding op de absorptie van nitrazepam zijn incoherent, de literatuur vermeldt dat voedingsmiddelen kunnen een vermindering en vertraging van de absorptie (tot 30%) veroorzaken.

Distributie

De binding van nitrazepam aan eiwitten bedraagt ongeveer 85% tot 88% bij volwassenen en kinderen.

SPK

Bij jongere patiënten bedraagt het distributievolume 2,4 l/kg, bij oudere patiënten ligt dit volume hoger (4,8 l/kg).

De distributiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 15 minuten. De maximale serumconcentraties van 35-40 ng/ml worden bereikt na orale inname van 5 mg nitrazepam. De procentuele verhouding tussen de gemiddelde concentratie in de cerebrospinale vloeistof en het plasma neemt toe van 8,0% na 2 uur tot 15,6% na 36 uur. De concentratie in de cerebrospinale vloeistof stemt dus overeen met de niet aan eiwitten gebonden fractie van het werkzame bestanddeel in het plasma.

Nitrazepam dringt door de placentabarière heen. De foetale-maternale verhouding van de plasmaconcentratie bedraagt ongeveer 0,6 bij het begin van de zwangerschap en ongeveer 0,9 op het einde van de zwangerschap.

Nitrazepam kan belanden in de moedermelk. De verhouding melk/plasma bedraagt ongeveer 0,3.

Het farmacokinetisch profiel van nitrazepam kan worden beschreven als een open model met twee compartimenten.

Biotransformatie

Het belangrijkste metabole proces bestaat in een vermindering en vervolgens een acetylering van de 7-nitrogroep. De belangrijkste metabolieten zijn 7-amino-nitrazepam (ANZ) en 7-acetamido-nitrazepam (AANZ) die allebei klinisch inactief zijn.

In het metabolisme van nitrazepam zijn CYP3A4 en CYP2D6 actief. Nitrazepam is geen inductor noch een remmer van metabole enzymen.

Eliminatie

De eliminatie van de nitrazepam uit het bloed verloopt bifasisch. De eliminatiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 uur en wijzigt niet in geval van langdurige toediening. In de cerebrospinale vloeistof bedraagt de helfwaardetijd ongeveer 70 uur. De ononderbroken toediening van 5 mg Mogadon per dag leidt tot een evenwichtstoestand binnen de 5 dagen van toediening, met plasmaconcentraties van 40 tot 60 ng nitrazepam per ml. Na orale inname van Mogadon, wordt slechts een gering percentage van de dosis in de urine aangetroffen in de vorm van onveranderd nitrazepam. Nitrazepam wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de vorm van urinaire metabolieten, waarvan ongeveer 60% geconjugeerde metabolieten. De rest wordt met de stoelgang uitgescheiden. Zo goed als geen enkele metaboliet van nitrazepam vertoont een klinische werkzaamheid. De klaring bedraagt 65 ml/min.

Bij oudere patiënten is het distributievolume groter en bedraagt de halveringstijd van de uitscheiding ongeveer 40 uur. Men verwacht dezelfde gegevens bij patiënten met leverinsufficiëntie, terwijl de nierfunctie in dit opzicht minder relevant is.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Er is geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de bloedwaarden van Mogadon en de klinische effecten ervan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen enkel onderzoek naar de carcinogeniteit van nitrazepam gevoerd. Er is evenwel geen enkele indicatie van een cancerogeen effect in de onderzoeken naar chronische toxiciteit bij ratten en honden.

De onderzoeken naar de toxiciteit op de voortplanting en de ontwikkeling bij muizen, ratten en konijnen werden uitgevoerd met doses gaande van 1 tot 300 mg/kg/dag. Bij een dosis

SPK

van

100 mg/kg/dag bij ratten en konijnen, werden meerdere anomalieën in het skelet (ratten) en foetale resorpties (ratten en konijnen) vastgesteld. Afhankelijk van de dosis lijkt nitrazepam een teratogeen effect te hebben bij ratten met een teratogene drempel in de orde van grootte van 30 mg/kg/dag. De afwezigheid van teratogene effecten bij muizen is mogelijk toe te schrijven aan een zwakkere activiteit van N-acetyltransferase en een verhoogde activiteit van deacetylase bij muizen met een daaropvolgende reductie in het metabolisme van AANZ dat mogelijk betrokken is bij het teratogene mechanisme. Nitrazepam verandert de spermatogenese bij mannelijke ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monogehydrateerd lactose, maïszetmeel, magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25 °C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/aluminium) van 10 en 30 tabletten van 5 mg.
Kliniekverpakking: 100 tabletten van 5 mg.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE054381

SPK

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/10/1966

Datum van laatste verlenging: 13/09/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023