

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Apodorm 5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg nitrazepam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Hvite, runde tabletter med delestrek. "AL" er inngravert på den ene siden og "A5" på den andre siden. Diameter 9 mm.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Søvnvansker. Epilepsi; Absenser og atypiske absenser. Hypsarytmier.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

##### Dosering

##### *Søvnmiddel*

Voksne: 2,5-5 mg, sjeldnere 10 mg en stund før sengetid, helst med innskutte medikamentfrie perioder eller forsøksvis hver annen kveld.

Eldre: 2,5 mg, sjeldnere 5 mg.

##### *Antikonvulsivum*

Fordeles på 3-4 doser. Voksne: 15-30 mg.

Barn: 3-14 år: 15 mg. 1-3 år: 2,5-10 mg.

#### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Myasthenia gravis. Alvorlig utilstrekkelig åndedrettsfunksjon. Søvnapné. Alvorlig utilstrekkelig hepatisk funksjon.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pga. den langsomme eliminasjonen av nitrazepam og den derav følgende fare for ettervirkninger, bør doseringen være så lav som mulig.

Forsiktighet utvises ved dosering til:

- barn,
- eldre,
- personer med svekket allmenntilstand,
- pasienter med hjerneskade,
- pasienter med kardiorespiratorisk svikt,
- pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon,
- pasienter med respiratorisk insuffisiens.

Forsiktighet bør videre utvises ved samtidig behandling med andre psykofarmaka og ved inntak av alkohol (se pkt. 4.5).

*Toleranse:* En viss nedsettelse av den hypnotiske virkningen av nitrazepam kan utvikles etter gjentatt bruk i få uker.

*Avhengighet:* Bruken av nitrazepam kan føre til psykisk og fysisk avhengighet. Risikoen for avhengighet øker med dosen og med behandlingens varighet. Risikoen er også større for pasienter med tidligere alkohol- eller medisinmisbruk.

Hvis det er utviklet fysisk avhengighet vil plutselig opphør av behandlingen medføre abstinenssymptomer. Det kan være hodepine, muskelsmerter, voldsom angst, spenning, rastløshet, forvirring og irritabilitet. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: Sviktende orientering og selvoppfattelse, overfølsomhet for lyd, følelsesløshet og parestesier i ekstremitetene, overfølsomhet for lys, støy og fysisk kontakt, hallusinasjoner eller epileptiske anfall.

Rebound-effekt: Et forbigående syndrom hvor de symptomer som førte til behandling med et benzodiazepin eller benzodiazepinlignende stoff kommer igjen i forsterket form. Kan forekomme i forbindelse med opphør av hypnotikabehandlingen. Det kan være fulgt av andre reaksjoner som humørforandringer, angst og rastløshet. Da risikoen for reaksjoner ved behandlingsopphør/rebound-effekt er større etter plutselig behandlingsopphør, anbefales det at dosen nedsettes gradvis.

*Behandlingens varighet:* Bør være så kort som mulig (se pkt. 4.2 Dosering) og bør ikke overstige 4 uker for søvnløshet, inklusive nedtrapping. Varighet ut over disse tidsrommene skal ikke finne sted uten at situasjonen vurderes på nytt.

Det er for korttidsvirkende hypnotika tegn på at abstinenssymptomer kan opptre innenfor doseringsintervallene, spesielt når dosen er høy.

*Hukommelsestap:* Nitrazepam kan fremkalle anterograd amnesi. Tilstanden oppstår oftest flere timer etter inntagelsen av preparatet og for å nedsette risikoen bør pasientene være sikre på at de har mulighet for 7-8 timers uforstyrret søvn (se også pkt. 4.8 Bivirkninger).

*Psykiatriske og "paradoksale" reaksjoner:* Reaksjoner som rastløshet, opphisselse, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre adferdsmessige bivirkninger kan forekomme under nitrazepambehandling. I så fall bør behandlingen avbrytes. Disse reaksjonene forekommer oftere hos barn og hos eldre.

Risiko ved samtidig bruk av opioider:

Samtidig bruk av nitrazepam og opioider kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. På grunn av disse risikofaktorene, bør samtidig foreskrivning av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som nitrazepam, og opioider være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom det tas en beslutning om å foreskrive nitrazepam samtidig med opioider, bør laveste effektive dose benyttes, og kortest mulig behandlingstid benyttes (se også generell doseanbefaling i pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og eventuelt omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

*Særlige pasientgrupper:* Eldre: Behandles med forsiktighet (se pkt. 4.2 Dosering). Lavere dose anbefales p.g.a. risiko for nedsatt åndedrettsfunksjon, også til pasienter med kronisk utilstrekkelig luftveisfunksjon.

Benzodiazepiner bør bare brukes med den ytterste forsiktighet til pasienter med tidligere alkohol- eller medisinmisbruk.

#### *Hjelpestoffer*

##### *Laktose*

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldene arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

*Anbefales ikke:* Samtidig alkoholinntak. Den sløvende effekten kan forsterkes, når preparatet benyttes i kombinasjon med alkohol. Dette påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner. *Vær på vakt overfor:* Kombinasjon med CNS-depressive preparater. Økning av den sentrale depressive virkningen kan forekomme ved samtidig behandling med antipsykotiske midler (nevroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, sentralt virkende analgetika (opioider), antiepileptiske midler, anestetika og sedative antihistaminer. For sentralt virkende analgetika (opioider) kan økning av eufori også forekomme, noe som kan forsterke den psykiske avhengigheten.

Samtidig bruk av sedativa, som for eksempel benzodiazepiner eller lignende legemidler slik som nitrazepam, og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av en additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

Stoffer som inhiberer visse leverenzymmer (især cytokrom P450) kan forsterke virkningen av nitrazepam.

## **4.6 Graviditet, amming og fertilitet**

Hvis produktet foreskrives til en kvinne i fertil alder, bør hun rådes til å kontakte lege for å avslutte behandlingen hvis hun har planer om å bli eller har mistanke om at hun er gravid.

#### Graviditet

Data fra et begrenset antall gravide kvinner som har brukt benzodiazepiner under graviditet har vist økt risiko for misdannelser som ganespalte, og mental retardasjon hos barnet.

Kontinuerlig tilførsel av nitrazepam gjennom lengre tid kan fremkalle hypotoni, åndedrettsbesvær, hypotermi, sløvhets, diebesvær (floppy infant syndrome) og uregelmessig hjerterytme hos det nyfødte barnet.

Enkelte tilfeller av dysmorfier og nevrologisk dysfunksjon hos barnet har vært rapportert som følge av høye doser benzodiazepiner under graviditeten. Enkelte tilfeller av abstinenssymptomer hos barnet har vært rapportert. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3, prekliniske sikkerhetsdata). Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

#### Amming

Nitrazepam går over i morsmelk. Hos nyfødte er halveringstiden meget lenger enn hos barn og voksne. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Nitrazepam kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Hos ca. 3-10% av pasientene som behandles med nitrazepam forekommer initialt bivirkninger i form av døsighet.

Bivirkninger som fordøyelsesbesvær eller hudreaksjoner er rapportert av og til.

Hos spedbarn, små barn samt hos eldre sengeliggende pasienter kan i sjeldne tilfelle bronkial hypersekresjon og hypersalivasjon opptre.

Bivirkningene som er angitt nedenfor er delt inn i følgende kategorier: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

|                                                                                  |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psykiatriske lidelser:</b><br>Mindre vanlige<br><br>Sjeldne<br><br>Ikke kjent | Konsentrasjonsvansker                                                                        |
|                                                                                  | Paradoksale reaksjoner som f.eks.<br>aggressivitet og hallusinasjoner<br>Eufori<br>Depresjon |
|                                                                                  | Anterograd amnesi                                                                            |
| <b>Nevrologiske sykdommer:</b><br>Vanlige<br><br>Mindre vanlige<br><br>Sjeldne   | Døsighet                                                                                     |
|                                                                                  | Ataksi<br>Svimmelhet<br>Kvalme<br>Hodepine<br>Økt appetitt                                   |
|                                                                                  | Forvirring<br>Respirasjonsdepresjon                                                          |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</b><br>Sjeldne        | Hypersalvasjon og bronkial hypersekresjon med samtidig påvirkning av åndedrettsfunksjon      |
| <b>Hud- og underhudssykdommer:</b><br>Sjeldne                                    | Allergiske hudreaksjoner som utslett                                                         |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</b><br>Mindre vanlige              | Muskelsvekkelse                                                                              |

#### Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme selv ved anbefalt dosering. Risikoen øker ved høyere dosering. Amnesi kan være forbundet med upassende oppførsel (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

#### Depresjon

Underliggende depresjon kan utløses ved bruk av benzodiazepin.

#### Psykiatriske og “paradoksale” reaksjoner

Reaksjoner som rastløshet, opphisselse, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre adferdsmessige bivirkninger kan forekomme under nitrazepambehandling. Slike reaksjoner kan være ganske alvorlige med dette produktet. Disse reaksjonene forekommer oftere hos barn og hos eldre.

#### Avhengighet

Avhengighet og misbruk av benzodiazepiner kan forekomme selv ved bruk av terapeutiske doser. Risikoen øker ved høyere doseringer. Abstinenssymptomer kan oppstå ved brå avslutning av behandlingen.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Som for andre benzodiazepiner skal overdose sjeldent medføre livsfare hvis det ikke kombineres med andre CNS-depressive preparater (inkludert alkohol) (se pkt. 4.5). Etter overdosering bør oppkast fremprovoseres (innen 1 time) hvis pasienten er ved bevissthet, eller det bør foretas skylling av magesekken under beskyttelse av luftveiene hvis pasienten er bevisstløs.

Hvis det ikke er noen fordel å tømme magesekken, gis aktivt kull for å redusere absorpsjonen. Det må under intensiv overvåkning vises særlig oppmerksomhet for åndedretts- og hjertefunksjoner.

Overdosering med benzodiazepiner viser seg normalt ved forskjellige grader av depresjon av sentralnervesystemet som kan variere fra sløvhet til koma. I lette tilfeller omfatter symptomene sløvhet, mental forvirring og døsighet. I alvorligere tilfeller omfatter symptomene ataksi, hypotoni, hypotensjon, bradykardi, åndedrettsbesvær med apnéperioder også ved moderat forgiftning, sjelden koma og meget sjelden død. Hos barn kan det forekomme uro og eksitasjon.

Flumazenil kan være nyttig som antidot. Bare indusert ved meget alvorlige forgiftninger og for å stille diagnose. Vil utløse kramper hos kroniske misbrukere.

**Toksisitet:** 20-30 mg til 1-4-åringer og 150-500 mg til voksne ga moderat forgiftning. Kombinasjon med alkohol forsterker den toksiske effekten.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypnotikum tilhørende benzodiazepingruppen.  
ATC-kode N05CD02

### Virkningsmekanisme

Nitrazepam er en agonist som binder seg til spesifikke benzodiazepinreseptorer i hjernen, og forsterker dermed den normale transmisjon av signalsubstansen GABA. GABA hemmer transmisjonen av viktige signalsubstanser slik at en nevronal hemming oppnås. Nitrazepam demper de områder av hjernen som har betydning for emosjonelle reaksjoner og beskytter på den måten innsovningsmekanismen mot impulser. Den muskelrelakserende effekten medieres via spinale synaptiske reflekser.

### Farmakodynamiske effekter

Overveiende sedativ og antikonvulsiv virkning.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Relativt raskt. Biotilgjengelighet: ca. 80 %. Etter peroralt inntak oppnås maksimal serumkonsentrasjon etter ca. 2 timer.

### Distribusjon

Viderefordeler raskt til øvrige vev og man får derfor et betydelig plasmakonsentrasjonsfall av 2-4 timers varighet.

*Proteinbinding:* 85-90 %.

*Distribusjonsvolum:* ca. 2 l/kg. Nitrazepam er lipidløselig med god vevspermetrasjon og passerer blodhjernebarrieren.

### Biotransformasjon

Nitrazepam metaboliseres hovedsakelig i leveren ved hydroksylering og glukuronidering til (svakt) aktive og inaktive metabolitter.

### Eliminasjon

Plasmahalveringstid: 18-28 timer. Utskilles vesentlig i urinen som metabolitter, ca. 1-2 % utskilles uforandret.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Økt antall fibroadenomer i mammae og arteriosklerose er sett hos rotte etter prenatal eksponering for benzodiazepiner. Benzodiazepiner har i dyreforsøk vist embryotoksisitet (resorpsjon av foster) og teratogenitet som ganespalte, navlebrokk, CNS-misdannelser (exencephalon, hydrocefalus), skjelett- og ekstremitetmisdannelser, samt varige adferdforstyrrelser hos avkommet. Nitrazepam er vist å senke vekten av testikkel og bitestikkel, og senke både antall og motilitet av spermier hos rotte. Nedsatt fertilitetsrate ble vist hos ueksponerte hunner parete med nitrazepam eksponerte hanrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktosemonohydrat, maisstivelse, hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), magnesiumstearat (E470) og talkum (E553).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Plastboks, blister og endose: 5 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Plastboks, blister og endose.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke relevant.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5853

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.07.1973  
Dato for siste fornyelse: 12.07.2008

### **10. OPPDATERINGSDATO**

15.05.2023