

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Hipnosedon®

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** σε δραστικά συστατικά

1 δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 1 mg φθοριονιτραζεπάμη.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Βραχυχρόνια αντιμετώπιση της αϋπνίας.

Οι βενζοδιαζεπίνες ενδείκνυνται μόνο όταν η διαταραχή είναι σοβαρή, περιορίζει τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή προκαλεί στο άτομο έντονη δυσφορία.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

##### *Συνήθης δοσολογία*

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες ασθενείς είναι 0,5-1 mg/ημέρα. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με τη μικρότερη συνιστώμενη δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δόσης. Το προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως πριν τη βραδινή κατάκλιση.

##### *Διάρκεια της αγωγής*

Η θεραπεία θα πρέπει να διαρκεί όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα. Γενικά, η διάρκεια της θεραπείας ποικίλλει από μερικές ημέρες μέχρι 2 εβδομάδες με μέγιστη διάρκεια 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένης και της περιόδου προοδευτικής μείωσης δόσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαία η συνέχιση της αγωγής πέραν της μέγιστης διάρκειας της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή δε θα πρέπει να γίνεται χωρίς την επανεκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, θα ήταν χρήσιμο ο ασθενής να πληροφορηθεί ότι η αγωγή πρόκειται να είναι περιορισμένης χρονικής διάρκειας και να του εξηγηθεί επακριβώς πώς η δόση προοδευτικά θα μειωθεί. Επιπλέον, είναι σημαντικό ο ασθενής να είναι ενήμερος για την πιθανότητα εμφάνισης φαινομένων υποτροπής και κατ' αυτό τον τρόπο να μειωθεί η ένταση του άγχους τέτοιων συμπτωμάτων από τη διακοπή του φαρμάκου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην περίπτωση των βενζοδιαζεπινών βραχείας διάρκειας δράσης, τα φαινόμενα στέρησης μπορεί να εκδηλωθούν και κατά τη διάρκεια της μείωσης της δοσολογίας και των μεταξύ των λήψεων του φαρμάκου διαστημάτων, ιδιαίτερα όταν η δόση είναι υψηλή (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

#### **Ειδικές δοσολογικές οδηγίες**

##### *Ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δόση για ηλικιωμένους ασθενείς είναι 0,5 mg. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 1 mg.

### ***Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια***

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση.

Για ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

-Βαρεία μυασθένεια (Myasthenia gravis)

-Γνωστή υπερευαισθησία στις βενζοδιαζεπίνες ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος

-Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια

-Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο

-Παιδιά

-Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### ***Σύγχρονη λήψη οιοπνεύματος/κατασταλτικών του ΚΝΣ***

Η σύγχρονη λήψη του Hipnosedon με οινόπνευμα ή/και κατασταλτικά του ΚΝΣ θα πρέπει να αποφεύγεται. Τέτοια σύγχρονη λήψη έχει το ενδεχόμενο να αυξήσει τις κλινικές δράσεις του Hipnosedon συμπεριλαμβανομένης πιθανά σοβαρής καταπράυνσης, κλινικά σημαντικής αναπνευστικής και/ή καρδιο-αγγειακής καταστολής (βλ. «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

##### ***Ατομικό ιστορικό κατάχρησης οιοπνεύματος ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες***

Το Hipnosedon θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οιοπνεύματος ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται ως κύρια θεραπεία για την ψυχωσική νόσο.

**Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, εξαιτίας του κινδύνου αναπνευστικής καταστολής .**

##### ***Υπερευαισθησία***

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή υπόταση μπορεί να παρουσιασθούν σε ευαίσθητα άτομα.

##### ***Ανοχή***

Μετά από τη συνεχή χρήση μερικών εβδομάδων, μπορεί να εμφανιστεί μείωση της υπνωτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών.

##### ***Αϋπνία υποτροπής (rebound)***

Πρόκειται για παροδικό σύνδρομο κατά το οποίο τα συμπτώματα τα οποία οδήγησαν στην έναρξη της αγωγής με βενζοδιαζεπίνη ή με παρεμφερή προς αυτή παράγοντα, εμφανίζονται σε εντονότερη μορφή, με τη διακοπή της αγωγής. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλες αντιδράσεις όπως αλλαγές της διάθεσης, άγχος και ανησυχία.

Επειδή ο κίνδυνος εμφάνισης φαινομένων στέρησης και υποτροπής είναι μεγαλύτερος μετά την απότομη διακοπή της αγωγής, συνιστάται η προοδευτική μείωση της δοσολογίας.

##### ***Αμνησία***

Οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν προοδευτική αμνησία. Η κατάσταση εμφανίζεται συχνότερα μερικές ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου και επομένως, για να μειωθεί ο κίνδυνος, οι ασθενείς θα πρέπει να εξασφαλίσουν ότι θα είναι σε θέση να έχουν ένα συνεχόμενο ύπνο διάρκειας 7-8 ωρών (βλ. “Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

### **Ψυχιατρικές και "παράδοξες" αντιδράσεις**

Αντιδράσεις όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες διαταραχές της συμπεριφοράς είναι γνωστό ότι εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της χρήσης βενζοδιαζεπινών. Όταν εμφανίζονται τέτοιες αντιδράσεις, η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται. Είναι πιθανότερο να εμφανισθούν σε ηλικιωμένους.

### **Ανοχή στη λακτόζη**

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά νοσήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

### **Εξάρτηση**

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών και παρεμφερών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σωματικής και ψυχικής εξάρτησης από τις ουσίες αυτές (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ατομικό ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος και/ή φαρμακευτικών ουσιών.

### **Διακοπή της αγωγής**

Εάν αναπτυχθεί σωματική εξάρτηση, η απότομη διακοπή της αγωγής θα συνοδευτεί από στερητικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να συνίστανται σε κεφαλαλγία, μυϊκό πόνο, έντονο άγχος, υπερένταση, ανησυχία, σύγχυση και ευερεθιστότητα.

Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: απώλεια της αίσθησης της πραγματικότητας (αποπραγματοποίηση), αποπροσωποποίηση, υπερακοΐα, αιμωδία και παραισθησίες των άκρων, υπερευαισθησία στο φως, στο θόρυβο και στη σωματική επαφή, ψευδαισθήσεις ή επιληπτικοί σπασμοί.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ο συνδυασμός με κατασταλτικά του ΚΝΣ, μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της κεντρικής κατασταλτικής δράσης (αντιψυχωτικά, νευροληπτικά, υπνωτικά, αγχολυτικά/ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά, ναρκωτικά αναλγητικά, αντιεπιληπτικά, αναισθητικά και αντισταμινικά με κατασταλτική δράση).

Ενισχυμένες δράσεις στο ΚΝΣ, αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να συμβούν όταν το Hipnosedon συγχωρηγείται με οποιοδήποτε κεντρικός δρών κατασταλτικό συμπεριλαμβανομένου του οινόπνευματος.

Το οινόπνευμα θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν Hipnosedon (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Βλ. «Υπερδοσολογία» για την προειδοποίηση άλλων κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του οινόπνευματος.

Στην περίπτωση των ναρκωτικών αναλγητικών, μπορεί να συμβεί επίσης ενίσχυση της ευφορίας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της ψυχικής από το φάρμακο εξάρτησης. Ουσίες που αναστέλλουν ορισμένα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα το κυτόχρωμα P450) μπορεί να ενισχύσουν τη δραστηριότητα των βενζοδιαζεπινών και συναφών προς τις βενζοδιαζεπίνες ουσιών.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

**Χρήση κατά την Κύηση:** Τα υπάρχοντα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη φθοριονιτραζεπάμη είναι ανεπαρκή, για να εκτιμηθεί η ασφάλεια της χρήσης της κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν το προϊόν συνταγογραφηθεί σε μια γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει η ίδια να

προειδοποιηθεί ότι πρέπει να συμβουλευθεί τον ιατρό της σχετικά με τη διακοπή του φαρμάκου εάν σκοπεύει να καταστεί ή υποψιάζεται ότι είναι έγκυος.

Παρά το γεγονός ότι η μεταφορά της φθοριονιτραζεπάμης μέσω του πλακούντα είναι περιορισμένη μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης, η παρατεταμένη χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης.

Εάν είναι απαραίτητο, για ιατρικούς λόγους, να χορηγηθεί φθοριονιτραζεπάμη κατά τη διάρκεια της τελευταίας φάσης της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, τότε είναι πιθανό να εμφανισθούν επιδράσεις στο νεογνό, όπως υποθερμία, υποτονία, και μέτρια αναπνευστική καταστολή, οι οποίες οφείλονται στη φαρμακολογική δράση του προϊόντος.

Επιπλέον, νεογνά τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες έκαναν χρόνια χρήση βενζοδιαζεπινών κατά τη διάρκεια των τελευταίων σταδίων της κύησης, μπορεί να εμφανίσουν σωματική εξάρτηση και μπορεί να βρίσκονται σε κάποιο κίνδυνο να αναπτύξουν στερητικά συμπτώματα κατά τη μεταγεννητική περίοδο (βλέπε «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» ).

#### **Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:**

Καθώς οι βενζοδιαζεπίνες περνούν στο μητρικό γάλα, η φθοριονιτραζεπάμη δε θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η καταστολή, η αμνησία, η ελαττωμένη συγκέντρωση και η μειωμένη μυϊκή λειτουργία μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν η διάρκεια του ύπνου είναι ανεπαρκής, τότε η πιθανότητα μειωμένης εγρήγορσης μπορεί να ενισχυθεί.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:* Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, αγγειοοιδήματος και υπότασης.

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* Συγγυτική κατάσταση, συναισθηματική διαταραχή. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται συνήθως και εμφανίζονται κυρίως στην αρχή της αγωγής και συνήθως εξαφανίζονται με επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Διαταραχές της γενετήσιας ορμής έχουν αναφερθεί περιστασιακά.

*Κατάθλιψη:* προ-υπάρχουσα κατάθλιψη μπορεί να αποκαλυφθεί κατά τη διάρκεια χρήσης βενζοδιαζεπινών.

*Ψυχιατρικές και παράδοξες αντιδράσεις:* Παράδοξες αντιδράσεις όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, οργή, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψύχωση, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της συμπεριφοράς είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με τις βενζοδιαζεπίνες ή με παράγοντες που μοιάζουν με τις βενζοδιαζεπίνες. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές με αυτό το προϊόν και είναι πιθανότερο να εμφανιστούν σε ηλικιωμένους.

*Εξάρτηση:* Η χρόνια χρήση (ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις) μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σωματικής εξάρτησης: η απότομη διακοπή της θεραπείας μπορεί να καταλήξει σε στερητικά φαινόμενα ή φαινόμενα υποτροπής (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Έχει αναφερθεί καταχρηστική λήψη.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:* Υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, μειωμένη εγρήγορση, αταξία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται συνήθως και εμφανίζονται κυρίως στην αρχή της αγωγής και συνήθως εξαφανίζονται με επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Προχωρητική αμνησία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη χρήση θεραπευτικών δόσεων, με τον κίνδυνο να αυξάνεται σε υψηλότερες δόσεις. Φαινόμενα αμνησίας μπορεί να συνδέονται με ανάρμοστη συμπεριφορά (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

*Καρδιακές διαταραχές:* Καρδιακή ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης καρδιακής ανακοπής.

*Αναπνευστικές διαταραχές:* Αναπνευστική καταστολή.

*Οφθαλμικές διαταραχές:* Διπλωπία, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται συνήθως και εμφανίζεται κυρίως στην αρχή της αγωγής και συνήθως εξαφανίζεται με επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

*Γαστρεντερικές διαταραχές:* Γαστρεντερικές διαταραχές έχουν αναφερθεί περιστασιακά.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* Δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί περιστασιακά.

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* Μυϊκή αδυναμία, φαινόμενο που εμφανίζεται κυρίως στην αρχή της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:* Κόπωση, φαινόμενο που εμφανίζεται κυρίως στην αρχή της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

*Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών:* Έχει καταγραφεί αυξημένος κίνδυνος για πτώσεις και κατάγματα σε ηλικιωμένους χρήστες βενζοδιαζεπίνης.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### ***Συμπτώματα***

Οι βενζοδιαζεπίνες συνήθως προκαλούν υπνηλία, αταξία, δυσαρθρία και νυσταγμό.

Η υπερδοσολογία του Hipnosedon σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή αν το φάρμακο λαμβάνεται μόνο του, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια αντανακλαστικών, άπνοια, υπόταση, καρδιοαναπνευστική καταστολή και κόμα. Το κόμα, αν συμβεί συνήθως διαρκεί μόνο λίγες ώρες, όμως πιθανόν να είναι παρατεταμένης διάρκειας και κυκλικό, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι κατασταλτικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών στο αναπνευστικό είναι πιο σοβαρές σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο.

Οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν τις επιδράσεις άλλων κατασταλτικών φαρμάκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του οινοπνεύματος.

### ***Θεραπεία***

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ζωτικά σημεία του ασθενούς και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως προσδιορίζονται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς πιθανόν να χρειαστούν συμπτωματική θεραπεία για επιδράσεις στο καρδιακό/αναπνευστικό ή επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η περαιτέρω απορρόφηση θα πρέπει να εμποδίζεται με την κατάλληλη μέθοδο π.χ. θεραπεία με χορήγηση ενεργού άνθρακα εντός 1-2 ωρών. Εφόσον χορηγηθεί ενεργός άνθρακας, είναι υποχρεωτική η προστασία των αεραγωγών σε ασθενείς με υπνηλία. Σε περίπτωση μικτής κατάποσης διαφόρων φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου, όχι όμως σε τακτική βάση.

Εφόσον η καταστολή του ΚΝΣ κριθεί σοβαρή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η flumazenil (Anexate®) ως ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών. Η χορήγησή της πρέπει να γίνεται κάτω από στενή παρακολούθηση. Έχει βραχύ χρόνο ημιζωής (περίπου μια ώρα), επομένως οι ασθενείς που το έχουν λάβει χρειάζονται παρακολούθηση μετά το τέλος της επίδρασης του. Η flumazenil πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή παρουσία φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό σπασμών (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη

σωστή χρήση αυτού του φαρμάκου, ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της flumazenil (Anexate®).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κωδικός ATC: N05CD03, Βενζοδιαζεπίνες και παράγωγα.

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η φθοριονιτραζεπάμη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα των βενζοδιαζεπινών με υψηλή χημική συγγένεια προς την κεντρική του θέση.

Παρουσιάζει αγχολυτική, αντισπασμωδική και κατασταλτική δράση, επάγει τη μείωση της ψυχοκινητικής λειτουργίας, προκαλεί αμνησία, μυϊκή χαλάρωση και ύπνο.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### **Απορρόφηση**

Μετά την από στόματος χορήγηση, η φθοριονιτραζεπάμη απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της (έναντι του ενδοφλέβιου διαλύματος) είναι 70-90%, καθότι μεταβολίζεται στο ήπαρ κατά 10-15% εξαιτίας του φαινομένου "πρώτης διόδου".

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της φθοριονιτραζεπάμης στο πλάσμα είναι 6-11 ng/ml και εμφανίζονται 0,75-2 ώρες μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ από στόματος δόσης 1 mg σε κατάσταση νηστείας.

Η τροφή ελαττώνει τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης της φθοριονιτραζεπάμης.

Η φαρμακοκινητική της φθοριονιτραζεπάμης είναι γραμμική σε δοσολογικό εύρος 0,5-4 mg. Η επανειλημμένη ημερήσια από στόματος χορήγηση, οδηγεί σε μέτρια συσσώρευση της φθοριονιτραζεπάμης στο πλάσμα (συντελεστής συσσώρευσης 1,6-1,7). Η συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης της φθοριονιτραζεπάμης επιτυγχάνεται μετά από 5 ημέρες. Η ελάχιστη συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης της φθοριονιτραζεπάμης στο πλάσμα είναι 3-4 ng/ml, κατόπιν χορήγησης επανειλημμένων από στόματος δόσεων 2 mg. Η συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης του φαρμακολογικά ενεργού N-δεσμεθυλ-μεταβολίτη είναι σχεδόν η ίδια με αυτή του αρχικού φαρμάκου.

#### **Κατανομή**

Η κατανομή της φθοριονιτραζεπάμης είναι ταχεία και εκτεταμένη. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 3-5 λίτρα/kg.

Η φθοριονιτραζεπάμη συνδέεται σε ποσοστό 78% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Υπάρχει ταχεία πρόσληψη φθοριονιτραζεπάμης από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στον άνθρωπο.

Η φθοριονιτραζεπάμη περνά στον ανθρώπινο πλακούντα και στο μητρικό γάλα αργά και σε ελάχιστο βαθμό, μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης.

#### **Μεταβολισμός**

Η φθοριονιτραζεπάμη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως. Ποσοστό περίπου 80% και 10% της ραδιοεπισημασμένης φθοριονιτραζεπάμης ανιχνεύεται στα ούρα και στα κόπρανα, αντιστοίχως. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η 7-αμινο-φθοριονιτραζεπάμη και η N-δεσμεθυλο-φθοριονιτραζεπάμη. Ο κύριος μεταβολίτης στα ούρα είναι η 7-αμινο-

φθοριονιτραζεπάμη. Ποσοστό μικρότερο του 2% της δόσης εκκρίνεται από τους νεφρούς ως αμετάβλητο φάρμακο και ως N-δεσμεθυλο-φθοριονιτραζεπάμη. Ο τελευταίος είναι φαρμακολογικά δραστικός στον άνθρωπο αλλά είναι λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία, τα επίπεδα της οποίας στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μετά από χορήγηση ημερήσιας δόσης 2 mg φθοριονιτραζεπάμης, είναι χαμηλότερα από την ελάχιστη δραστική συγκέντρωση του μεταβολίτη.

#### **Αποβολή**

Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της φθοριονιτραζεπάμης είναι 16-35 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της

ενεργού N-δεσμεθυλο-φθοριονιτραζεπάμης είναι 28 ώρες. Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι 120-140 ml/min.

### **Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς**

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν υπάρχουν μεταβολές της φαρμακοκινητικής της φθοριονιτραζεπάμης σχετιζόμενες με την ηλικία.

#### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική των δραστικών τμημάτων της φθοριονιτραζεπάμης είναι παρόμοια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συγκρινόμενη με υγιή άτομα.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική της φθοριονιτραζεπάμης και της N-δεσμεθυλο-φθοριονιτραζεπάμης σε ασθενείς με ηπατική νόσο, είναι παρόμοια με εκείνη υγιών εθελοντών.

## **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

### ***Καρκινογένεση***

Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας δύο ετών διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους με δόσεις έως 25 και 50 mg/kg/ημερησίως αντίστοιχα, από του στόματος χορηγούμενες. Οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις των διαφόρων ιστών και στις δύο μελέτες δεν αποκάλυψαν εμφανή σημάδια καρκινογένεσης της φθοριονιτραζεπάμης.

### ***Μεταλλαξιγένεση***

Η φθοριονιτραζεπάμη έχει εξετασθεί για μεταλλαξιγόνο δράση σε μία σειρά γενotoξικών δοκιμών σε βακτήρια και θηλαστικά. Ενώ η μεταλλαξιγόνο δράση παρατηρήθηκε σε βακτήρια, οι δοκιμές σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* και *in vivo* δεν απέφεραν καμία ένδειξη γενotoξικής δραστηριότητας. Η επίδραση στα βακτήρια δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενη με τις συνθήκες ανθρώπινη έκθεσης.

### ***Διαταραχές τη γονιμότητας***

Μελέτες σε αρουραίους σε δόσεις έως 25 mg/kg δεν αποκάλυψαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στη γονιμότητα και στην πρόωρη εμβρυϊκή ανάπτυξη.

### ***Τερατογένεση***

Μελέτες σε αρουραίους (έως 25 mg/kg/ημέρα), κουνέλια (έως 50 mg/kg/ημέρα) και ποντίκια (έως 100 mg/kg/ημέρα) δεν αποκάλυψαν καμία τερατογόνο δράση της φθοριονιτραζεπάμης ακόμα και σε δόσεις ύπνωσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

**Πορήνας:** Lactose Anhydrous, Cellulose Microcrystalline, Hypromellose (6mPas), Sodium Starch Glycollate, Indigotin (Indigocarmine) E 132, CI 73015, Magnesium Stearate, Polyvidone K90 (F).

**Επικάλυψη:** Ethylcellulose, Talc Purified, Titanium Dioxide CI 77891 E171, Iron Oxide (Yellow) CI 77492 E172, Triacetin, Indigotin (Indigocarmine) E 132, CI 73015, Hypromellose (6mPas).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

60 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασία κυψέλης (triplex blister) που περιέχει 10 διχτομούμενα πράσινα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 1 mg.

Συσκευασία κυψέλης (triplex blister) που περιέχει 20 διχτομούμενα πράσινα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 1 mg.

Συσκευασία κυψέλης (triplex blister) που περιέχει 30 διχτομούμενα πράσινα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 1 mg.

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

ROCHE (HELLAS) A.E.

Αλαμάνας 4 και Δελφών

151 25 Μαρούσι, Αττική

ΤΗΛ: 210 6166100

FAX: 210 6104524

**Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:**

Γ. Α. Σταμάτης & Σία Λτδ

27 Ανδρέα Αραούζου

1076 Λευκωσία, Κύπρος

Τηλ.: 22766276

Fax : 22765935

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

56712/18.08.2010

**Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο: S00090**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ημερομηνία της πρώτης άδειας: 15.12.98

Ανανέωση άδειας κυκλοφορίας: 41090/07/19.05.2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

18.08.2010