



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Δ/ση : Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Ε. ΧΑΝΤΖΗ  
Τηλέφωνο:6545525-7

Αθήνα, 15-12-1998  
Αριθμός Πρωτ.: 42440

## ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **FLUNITRAZEPAM**

Έχοντας υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ.8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ 230/15-6-1998

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **FLUNITRAZEPAM** ορίζεται ως εξής:

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SmPC)

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

- 1 δισκίο 1mg περιέχει 1mg φθοριονιτραζεπάμη.
- 1 δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 1mg φθοριονιτραζεπάμη

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Δισκία
- Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βραχυχρόνια αντιμετώπιση της αϋπνίας.

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

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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. Το προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται λίγο πριν την κατάκλιση.

### Δόση

*Ενήλικες:* 0,5-1mg. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2mg.

*Ηλικιωμένοι:* 0,5mg. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 1mg.

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με τη μικρότερη συνιστώμενη δόση. Δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δόσης.

Ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία θα πρέπει να λαμβάνουν μειωμένη δόση.

## 4.3 Αντενδείξεις

- Βαρεία μυασθένεια (Myasthenia gravis)
- Υπερευαισθησία στις βενζοδιαζεπίνες
- Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια
- Σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο
- Παιδιά
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

## 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

### *Ανοχή*

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

### *Υπερευαισθησία*

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

### *Εξάρτηση*

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών και παρεμφερών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη φυσικής και ψυχικής εξάρτησης από τις ουσίες αυτές. Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος ή φαρμακευτικών ουσιών.

Εάν αναπτυχθεί φυσική εξάρτηση, η απότομη διακοπή της αγωγής θα συνοδευτεί από στερητικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούνται από κεφαλαλγίες, μυϊκό πόνο, έντονο άγχος, υπερένταση, ανησυχία, σύγχυση και ευερεθιστότητα. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: απώλεια της αίσθησης της πραγματικότητας (αποπραγματισμός), αποπροσωποποίηση, υπερακουσία, αιμωδία και παραισθησίες των άκρων, υπερευαισθησία στο φως, στο θόρυβο και στη σωματική επαφή, ψευδαισθήσεις ή επιληπτικοί σπασμοί.

Αϋπνία υπερακόντισης : Πρόκειται για παροδικό σύνδρομο κατά το οποίο τα συμπτώματα τα οποία οδήγησαν στην έναρξη της αγωγής με βενζοδιαζεπίνη ή συναφή προς αυτή παράγοντα, εμφανίζονται σε μια εντονότερη μορφή, με τη διακοπή της υπνωτικής αγωγής. Μπορεί να συνοδεύεται από άλλες αντιδράσεις όπως την αλλαγή της διάθεσης, άγχος και ανησυχία. Επειδή ο κίνδυνος εμφάνισης φαινομένων στέρησης/υπερακόντισης είναι μεγαλύτερος μετά την απότομη διακοπή της αγωγής, συνιστάται η προοδευτική μείωση της δοσολογίας.

### *Διάρκεια της αγωγής*

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό πιο σύντομη (βλ. κεφάλαιο “Δοσολογία και τρόπος χορήγησης”), αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένου και του διαστήματος της προοδευτικής μείωσης της δόσης του φαρμάκου. Η συνέχιση της αγωγής πέραν του διαστήματος αυτού δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται 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 εξηγηθεί επακριβώς πώς η δόση προοδευτικά θα μειωθεί.

Επιπλέον, είναι σημαντικό ο ασθενής να είναι ενήμερος για την πιθανότητα εμφάνισης φαινομένων

υπερακόντισης και, κατ' αυτό τον τρόπο να μειωθεί η ένταση του άγχους από τη διακοπή του φαρμάκου και την τυχόν επανεμφάνιση της αϋπνίας.

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.

#### *Αμνησία*

Οι βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσουν προχωρητική αμνησία. Η κατάσταση εμφανίζεται συχνότερα μερικές ώρες μετά τη λήψη του προϊόντος. 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. κεφάλαιο “Ανεπιθύμητες ενέργειες”).

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

Αντιδράσεις όπως ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, 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 παιδιά και ηλικιωμένους.

#### *Ειδικές ομάδες ασθενών*

*Για τους ηλικιωμένους:* βλέπε παράγραφο “συνηθισμένη δοσολογία”. Μειωμένη δόση συνιστάται επίσης για τους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, εξαιτίας κινδύνου αναπνευστικής καταστολής. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν ενδείκνυνται για την αγωγή ασθενών με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου πρόκλησης εγκεφαλοπάθειας.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν ενδείκνυνται για την πρωτογενή αντιμετώπιση των ψυχώσεων.

Οι βενζοδιαζεπίνες δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνες τους για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή του άγχους που συνοδεύει την κατάθλιψη, (η τάση για αυτοκτονία των ασθενών αυτών μπορεί να ενισχυθεί).

Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οιοπνεύματος ή φαρμακευτικών ουσιών.

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

Δεν συνιστάται: η ταυτόχρονη λήψη οιοπνεύματος.

Η κατασταλτική δράση μπορεί να ενισχυθεί όταν το προϊόν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οινόπνευμα. Αυτό επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Να ληφθεί υπόψη : μπορεί να ενισχυθεί η κεντρική κατασταλτική δράση, όταν συνδυαστεί με κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Μπορεί να εμφανισθεί ενίσχυση της κεντρικής κατασταλτικής δράσης σε περιπτώσεις ταυτόχρονης λήψης με αντιψυχωτικά (νευροληπτικά), υπνωτικά, αγχολυτικά/ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά, ναρκωτικά αναλγητικά, αντιεπιληπτικά, αναισθητικά και αντισταμινικά με κατασταλτική δράση.

Στην περίπτωση των ναρκωτικών αναλγητικών μπορεί να συμβεί επίσης ενίσχυση της ευφορίας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της ψυχικής εξάρτησης.

Ουσίες που αναστέλλουν ορισμένα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα το κυτόχρωμα P450) μπορεί να ενισχύσουν τη δραστηριότητα των βενζοδιαζεπινών και συναφών προς τις βενζοδιαζεπίνες ουσιών.

Η συγχορήγηση της σιζαπρίδης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της κατασταλτικής δράσης των βενζοδιαζεπινών λόγω ταχύτερης απορρόφησης.

## **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 και της γαλουχίας.

Εάν το προϊόν συνταγογραφηθεί σε μια γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να προειδοποιηθεί ότι πρέπει να συμβουλευθεί τον ιατρό της σχετικά με τη διακοπή του φαρμάκου εάν σκοπεύει να καταστεί ή υποψιάζεται ότι είναι έγκυος.

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 φυσική εξάρτηση και μπορεί να βρίσκονται σε κάποιο κίνδυνο να αναπτύξουν στερητικά συμπτώματα κατά τη μεταγεννητική περίοδο.

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

Καθώς οι βενζοδιαζεπίνες εντοπίζονται και 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 διαταραχή της συγκέντρωσης και η διαταραχή της μυϊκής λειτουργίας 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 (βλ. κεφάλαιο “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, άμβλυνση των συναισθημάτων, μειωμένη εγρήγορση, σύγχυση, κόπωση, κεφαλαλγία, ζάλη, μυϊκή αδυναμία, αταξία ή διπλωπία. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συνήθως αίρονται κατά την επανειλημμένη χορήγηση. Έχουν επίσης περιστασιακά αναφερθεί άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, μεταβολές της libido ή δερματικές αντιδράσεις.

##### *Αμνησία*

Κατά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, μπορεί να εμφανισθεί προχωρητική αμνησία, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται σε μεγαλύτερες δόσεις.

Καταστάσεις αμνησίας μπορεί να συνδυάζονται με ανάρμοστη συμπεριφορά (βλ. κεφάλαιο “Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

##### *Κατάθλιψη*

Κατά τη διάρκεια της λήψης βενζοδιαζεπινών μπορεί να εκδηλωθεί προϋπάρχουσα κατάθλιψη.

##### *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. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές με το προϊόν αυτό.

Είναι πιθανότερο να εμφανισθούν σε παιδιά και ηλικιωμένους.

##### *Εξάρτηση*

Η χρήση (ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις) μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη φυσικής εξάρτησης. Η διακοπή της αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε φαινόμενα στέρησης ή φαινόμενα υπερακόντισης (βλ. κεφάλαιο “Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”). Μπορεί να αναπτυχθεί ψυχική εξάρτηση. Έχει αναφερθεί καταχρηστική λήψη.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Όπως και με άλλες βενζοδιαζεπίνες, η υπερδοσολογία δεν αναμένεται να αποτελέσει κίνδυνο για τη ζωή, εκτός εάν συνδυάζεται με τη λήψη άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ όπως του οινοπνεύματος.

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα λήψης πολλών άλλων ουσιών.

Κατά την υπερδοσολογία βενζοδιαζεπινών που ελήφθησαν από το στόμα, θα πρέπει να προκληθεί έμετος (μέσα σε μια ώρα) εάν ο ασθενής διατηρεί τις αισθήσεις του, ή εάν ο ασθενής έχει απωλέσει αυτές, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί γαστρική πλύση με ταυτόχρονη προστασία των αεραγωγών. Εάν δεν αναμένεται αποτέλεσμα με την κένωση του στομάχου, θα πρέπει να χορηγηθεί ενεργός άνθρακας για να ελαττωθεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Η υπερδοσολογία με βενζοδιαζεπίνες εκδηλώνεται συνήθως με ποικίλου βαθμού καταστολή του ΚΝΣ, η οποία κυμαίνεται από υπνηλία έως κώμα. Σε ήπιες καταστάσεις τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπνηλία, διανοητική σύγχυση και λήθαργο, σε πιο σοβαρές καταστάσεις, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αταξία, υποτονία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, σπάνια κώμα και πολύ σπάνια επέρχεται ο θάνατος.

Ο ειδικός ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών, η φλουμαζεπίλη μπορεί να είναι χρήσιμη στην αντιστροφή των σοβαρών συμπτωμάτων υπερδοσολογίας από βενζοδιαζεπίνες.

Οι ασθενείς που απαιτείται να λάβουν φλουμαζεπίλη πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε νοσοκομείο. Συνιστάται προσοχή στη χρήση της φλουμαζεπίλης σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με συνδυασμό φαρμάκων και σε επιληπτικούς.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία :

Κωδικός ATC : N05CD0

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, μειώνει τη ψυχοκινητική λειτουργία, προκαλεί αμνησία, μυϊκή χάλαση και επαγωγή του ύπνου.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### *Απορρόφηση*

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φθοριονιτραζεπάμη απορροφάται σχεδόν εξ ολοκλήρου.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της είναι 70-90% καθότι μεταβολίζεται στο ήπαρ κατά 10-15% εξαιτίας του φαινομένου "πρώτης διόδου".

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της φθοριονιτραζεπάμης στο πλάσμα είναι 6-11ng/ml και εμφανίζονται 1,3-1,9ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 1mg.

Η για λίγες ημέρες και η χρόνια από του στόματος χορήγηση της φθοριονιτραζεπάμης, οδηγεί σε μέτρια συσσώρευση της στο πλάσμα (συντελεστής συσσώρευσης 1,6-1,7). Η ελάχιστη συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης φθοριονιτραζεπάμης στο πλάσμα είναι 3-4ng/ml, κατόπιν χορήγησης επανειλημμένων δόσεων 2mg. Η συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης του ενεργού N-δεσμεθυλ-μεταβολίτη είναι η ίδια με αυτή του αρχικού φαρμάκου και επιτυγχάνεται με την παρέλευση 5-7 ημερών.

#### *Κατανομή*

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

Η φθοριονιτραζεπάμη συνδέεται σε ποσοστό 78% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Υπάρχει ταχεία πρόσληψη φθοριονιτραζεπάμης από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό στον άνθρωπο.

#### *Μεταβολισμός*

Η φθοριονιτραζεπάμη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η 7-αμινο-φθοριονιτραζεπάμη και η N-δεσμεθυλο-φθοριονιτραζεπάμη. Ο τελευταίος είναι φαρμακολογικά δραστικός στον άνθρωπο αλλά είναι λιγότερο δραστικός από τη μητρική ουσία, τα επίπεδα της οποίας παραμένουν χαμηλότερα από την ελάχιστη δραστική συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

#### *Αποβολή*

Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της φθοριονιτραζεπάμης είναι 16-35 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής του ενεργού N-δεσμεθυλο- μεταβολίτη είναι 23-33 ώρες. Ποσοστά 80% και 10% του ραδιοεπισημασμένου φαρμάκου ανιχνεύονται στα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα. Λιγότερο από 2% της δόσης αποβάλλεται δια των νεφρών σαν αμετάβλητο φάρμακο.

*Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές καταστάσεις.*

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

### 5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν εφαρμόζεται.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**  
Θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

**6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**  
Δεν εφαρμόζεται.

**6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

*Flunitra*

*Avγ-08*