

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mogadon 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio Attivo: Nitrazepam 5 mg

Eccipiente(i) con effetti noti: **lattosio**.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine dell'insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando l'insonnia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

Prima di decidere il trattamento sintomatico dell'insonnia con le benzodiazepine, deve essere indagata la causa primaria dell'insonnia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: una compressa (5 mg) la sera prima di coricarsi.

Questa dose media può essere aumentata se necessario a 10 mg (2 compresse) nei trattamenti ambulatoriali e a 20 mg (4 compresse) nei trattamenti ospedalieri.

Popolazione pediatrica: questo medicinale è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani o con compromissione della funzione renale e/o epatica: i pazienti anziani o con compromissione renale e/o epatica sono più a rischio di sviluppare effetti indesiderati dopo somministrazione di Mogadon. Le dosi non devono superare la metà di quelle normalmente utilizzate. Se sono presenti danni cerebrali la dose di Mogadon in questi pazienti non deve superare i 5 mg (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza respiratoria: nei pazienti con insufficienza polmonare cronica non grave il dosaggio deve essere ridotto. Il dosaggio deve essere modificato da individuo a individuo (vedere paragrafo 4.2).

È consigliabile iniziare il trattamento con la dose minima indicata, incrementandola successivamente, se necessario, dopo aver saggiato la reattività individuale; la dose massima non deve essere superata.

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a 2 settimane, fino ad un massimo di 4 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

Il trattamento, se possibile, deve essere ad intermittenza.

In determinati casi può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in questo caso, tale estensione del trattamento non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Può essere utile, quando si inizia il trattamento, informare il paziente che la terapia avrà una durata limitata e informarlo su come il dosaggio deve essere diminuito. Inoltre, è importante che il paziente sia informato sulla possibilità di fenomeni di rimbalzo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) in modo da minimizzare l'ansia relativa ai sintomi che si possono manifestare quando il medicinale viene sospeso.

La terapia con Mogadon non deve essere sospesa improvvisamente, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata d'azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Il paziente deve essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento, per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza delle somministrazioni al fine di prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse possono essere masticate, ingerite intere oppure sciolte in un bicchiere di acqua.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Questo medicinale è anche controindicato in pazienti con:

- Grave insufficienza respiratoria.
- Miastenia grave.
- Grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Sindrome da apnea notturna.
- Atassia spinale e cerebellare.

Il medicinale è controindicato per il trattamento a breve termine dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica, della psicosi cronica o degli stati ossessivi o fobici.

In caso di perdita o lutto, l'assestamento psicologico può essere inibito dalle benzodiazepine.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

I pazienti sotto trattamento con nitrazepam, così come con qualsiasi altro farmaco psicotropo, devono astenersi dal consumare bevande alcoliche mentre si trovano sotto l'effetto del medicinale, essendo imprevedibili le reazioni individuali.

L'uso concomitante di alcool può aumentare l'effetto clinico del nitrazepam causando grave sedazione, depressione respiratoria e/o cardio-vascolare (vedere paragrafi 4.5, 4.7).

Durante il trattamento con nitrazepam è stata osservata compromissione delle capacità psicomotorie e cognitive (vedere paragrafo 4.7). Le alterazioni psicomotorie aumentano con la durata del trattamento.

In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli del quadro ematologico e della funzione epatica.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool o in pazienti con disturbi della personalità. In questi pazienti è essenziale un regolare monitoraggio.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento comporterà la comparsa di sintomi da astinenza, che possono consistere in depressione, cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, alterazioni dell'umore, insonnia da rebound, irritabilità, sudorazione, diarrea, anche nei pazienti che ricevono dosi terapeutiche normali per brevi periodi di tempo.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi, che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine, ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno.

Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade solitamente alcune ore dopo l'ingestione del farmaco e può durare fino a diverse ore; pertanto, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8). Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici di benzodiazepine, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Sono state segnalate reazioni anormali alle benzodiazepine, quali irrequietezza, confusione, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e manifestazioni di depressione con tendenze suicide.

Bisogna quindi prestare estrema attenzione nel prescrivere benzodiazepine a pazienti con disturbi della personalità. Se ciò dovesse avvenire durante il trattamento con Mogadon è necessario sospenderne la somministrazione. Tali reazioni sono più frequenti negli anziani.

Depressione

Una depressione pre-esistente può riemergere o peggiorare durante l'uso delle benzodiazepine compreso il nitrazepam (vedere paragrafo 4.8). L'uso di benzodiazepine può smascherare tendenze suicide in pazienti depressi. Le benzodiazepine non devono pertanto essere somministrate senza una adeguata terapia antidepressiva.

Abuso

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema attenzione in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

È stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Anziani

Con l'aumento dell'età, soprattutto per dosi elevate, è stato osservato un aumento nell'intensità e nell'incidenza degli effetti indesiderati o di tossicità al livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.2).

A causa di un effetto miorilassante, c'è il rischio di caduta e quindi di frattura dell'anca, soprattutto nelle persone anziane quando si alzano durante la notte (vedere paragrafo 4.8).

Per la reattività individuale molto variabile agli psicofarmaci, la posologia di Mogadon va fissata in limiti prudenziali nei pazienti anziani o debilitati (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzione respiratoria, epatica

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica è suggerita una dose più bassa a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con compromissione epatica il dosaggio di Mogadon deve essere opportunamente ridotto per evitare la comparsa di accentuate reazioni secondarie (vedere paragrafo 4.2). Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con grave insufficienza epatica, in quanto possono precipitare l'encefalopatia, e nei pazienti con grave insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Mogadon ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come Mogadon, o medicinali correlati ad essi con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Mogadon in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Mogadon contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione concomitante di alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando Mogadon è assunto insieme all'alcool (vedere paragrafo 4.4). Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con medicinali che agiscono sul SNC quali antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici ed antistaminici sedativi.

Un effetto ipotensivo accentuato è stato osservato quando ansiolitici sono stati somministrati in concomitanza con medicinali anti-ipertensivi e beta-bloccanti. Alcuni beta-bloccanti possono inibire il metabolismo di alcune benzodiazepine. Questo richiede particolare attenzione nella regolazione del dosaggio nelle fasi iniziali del trattamento.

La somministrazione contemporanea di teofillina o aminofillina può ridurre l'effetto sedativo delle benzodiazepine.

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Le persone anziane richiedono una speciale supervisione.

L'assunzione concomitante di benzodiazepine con sodio oxibato può aumentare l'effetto del sodio oxibato.

Gli inibitori degli enzimi epatici, specialmente del citocromo P450, ad esempio cimetidina, alcuni agenti antifungini azolici, omeprazolo, antiretrovirali inibitori della proteasi, antibiotici macrolidi, bloccanti del canale del calcio, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), disulfiram, contraccettivi orali combinati e succo di pompelmo hanno dimostrato di ridurre la clearance delle benzodiazepine e possono potenziare la loro azione e la comparsa di effetti collaterali.

Gli induttori degli enzimi epatici, ad esempio, rifampicina o erba di San Giovanni, possono aumentare la clearance delle benzodiazepine.

In grado minore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

L'uso concomitante di valeriana può aumentare o diminuire l'effetto di nitrazepam.

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come Mogadon, o medicinali correlati ad esse con gli oppioidi, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se il medicinale è prescritto a donne in età fertile, queste devono essere avvertite di contattare il medico riguardo l'interruzione del trattamento nel caso intendano pianificare una gravidanza o se sospettano una gravidanza.

Nitrazepam passa la barriera placentare (vedere paragrafo 5.2).

Ci sono dati limitati sull'uso di nitrazepam nelle donne in gravidanza.

Sono stati segnalati casi di anomalie congenite con l'utilizzo di alte dosi di nitrazepam.

Studi sugli animali hanno riportato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non somministrare in gravidanza, specialmente nel primo e nell'ultimo trimestre, a meno che non vi siano motivi validi. Nell'ulteriore periodo il prodotto deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio, possono verificarsi effetti sul neonato quali irregolarità del battito fetale, ipotermia, ipotonia, difficoltà a succhiare e moderata depressione respiratoria.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e presentare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno.

Nel caso in cui si renda necessaria l'assunzione regolare di Mogadon, si consiglia di interrompere l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo. Negli studi su topi e ratti il nitrazepam ha mostrato problemi nella spermatogenesi (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mogadon può alterare le capacità dei pazienti in attività specifiche.

In base alle modalità di impiego, alla dose ed alla sensibilità individuale, la sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare, che possono essere indotte dall'assunzione di Mogadon, possono influenzare negativamente la capacità di guidare i veicoli o utilizzare macchinari.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata. I pazienti devono inoltre essere avvisati che l'alcool può intensificare qualsiasi effetto per cui deve essere evitato durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

4.8. Effetti indesiderati

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate in ordine di frequenza, utilizzando le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$);
- Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$);
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$);
- Molto raro ($<1/10.000$);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: disturbi del sangue (es. agranulocitosi, leucopenia, anemia aplastica).

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazione cutanea allergica, reazione anafilattica*, angioedema.

Reazioni da ipersensibilità alle benzodiazepine incluso rash, angioedema e ipotensione, sono state segnalate occasionalmente in pazienti sensibili.

Disturbi psichiatrici

Non nota: disordine emotivo, stato confusionale, depressione (può essere smascherata depressione preesistente, vedere paragrafo 4.4), delirium, insonnia, deficit cognitivo*, disturbi della libido, dipendenza, sindrome di astinenza, alterazioni dell'umore*, ansietà, irrequietezza, irritabilità, abuso farmacologico, agitazione, aggressività, delusione, rabbia, incubi, allucinazioni, disturbi psicotici, rimbalzo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Non nota: sonnolenza, cefalea, vertigini, amnesia anterograda, disturbi dell'equilibrio, ipocinesia, tremore, atassia, epilessia, convulsioni, vertigini, disartria*.

Patologie dell'occhio

Non nota: diplopia, compromissione visiva.

Patologie vascolari

Non nota: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: depressione respiratoria, aumento della secrezione bronchiale.

Patologie gastrointestinali

Non nota: dolore addominale, nausea.

Patologie epatobiliari

Non nota: ittero*.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: rash, orticaria, prurito, dermatite*, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: debolezza muscolare, fratture (vedere paragrafo 4.4), spasmo muscolare.

Patologie renali e urinarie

Non nota: ritenzione urinaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: affaticamento.

*effetto osservato non con l'utilizzo specifico di nitrazepam, ma durante il trattamento con medicinali della classe delle benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Come con altre benzodiazepine, il sovradosaggio non rappresenta generalmente un pericolo mortale a meno che queste non siano state assunte contemporaneamente ad altre sostanze deprimenti il SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze.

Sintomi da sovradosaggio

Il sovradosaggio da benzodiazepine si manifesta normalmente con diversi gradi di depressione del sistema nervoso centrale dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale, disartria e letargia, nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento

Nei casi lievi è necessario tenere sotto controllo la funzione respiratoria e circolatoria. L'induzione del vomito non è raccomandata. L'uso di carbone attivo può ridurre l'assorbimento. La lavanda gastrica non è raccomandata di routine, ma può essere fatta in casi gravi. Nei casi più gravi possono essere necessarie ulteriori misure (stabilizzazione della funzione circolatoria, monitoraggio intensivo). A causa del forte legame con le proteine e dell'alto volume di distribuzione di nitrazepam la diuresi forzata o l'emodiuresi sembrano essere di scarso valore. Flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, è indicato per antagonizzare l'effetto depressivo centrale in caso di intossicazione con grave insufficienza respiratoria e cardiovascolare. Il flumazenil è controindicato nei pazienti con epilessia che sono stati trattati con benzodiazepine. Antagonizzare l'effetto delle benzodiazepine in tali pazienti può provocare convulsioni.

Se si verifica eccitazione, non devono essere utilizzati barbiturici.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Psicolettici. Ipnotici, sedativi. Derivati delle benzodiazepine. Codice ATC: N05CD02.

Nitrazepam si lega a specifici recettori delle benzodiazepine situati sui neuroni GABA-ergici e potenzia le azioni inibitorie dei neuroni GABA-ergici nel sistema nervoso.

Dopo un trattamento prolungato con nitrazepam è stato osservato sviluppo di tolleranza. L'uso cronico di benzodiazepine porta a modifiche di compensazione nel sistema nervoso centrale. I

recettori GABA_A possono diventare meno sensibili ai continui effetti acuti delle benzodiazepine, o come risultato di adattamento nello stesso recettore GABA_A, o per meccanismi intracellulari, o per modifiche nei sistemi neurotrasmettitori. Probabilmente molteplici meccanismi adattativi coesistono simultaneamente.

Mogadon induce rapidamente il sonno proteggendo i meccanismi fisiologici regolatori del ritmo sonno-veglia dagli impulsi di origine emotiva, sensoriale e cenestesica. Il farmaco infatti determina il sonno non già attraverso una depressione del sistema di veglia, bensì deattivando quest'ultimo mediante una attenuazione degli impulsi afferenti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il nitrazepam viene assorbito dal tratto gastroenterico. Il picco del livello plasmatico si raggiunge entro 2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità dopo somministrazione orale è di circa l'80% con significative variazioni individuali (53-97%).

I risultati riguardanti l'influenza del cibo sull'assorbimento di nitrazepam sono inconsistenti. Il cibo può causare riduzione e ritardo dell'assorbimento (fino al 30%).

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è pari circa all'85-88%. Nelle persone più giovani, il volume di distribuzione è di 2-2,5 litri/kg, nei pazienti anziani, il volume di distribuzione è maggiore (4,8 l/kg). L'emivita di distribuzione è di circa 15 minuti. La massima concentrazione nel siero di 35-40 ng/ml si raggiunge dopo la somministrazione orale di 5 mg di nitrazepam. Con un dosaggio ininterrotto di 5 mg/die di Mogadon, si raggiunge lo stato stazionario circa al quarto giorno con concentrazioni plasmatiche di 40-60 ng/ml di nitrazepam.

Il rapporto percentuale tra la concentrazione media nel liquido cerebrospinale e nel plasma aumenta dall'8% dopo 2 ore al 15,6% dopo 36 ore. La concentrazione nel liquido cerebrospinale perciò corrisponde alla frazione di principio attivo non legata alle proteine plasmatiche.

Il nitrazepam attraversa la placenta: il rapporto feto/madre della concentrazione plasmatica nella prima parte della gravidanza è circa 0,6, nell'ultima parte è circa 0,9.

Il nitrazepam passa nel latte materno durante l'allattamento.

La farmacocinetica del nitrazepam può essere descritta come un modello bicompartimentale in aperto.

Biotrasformazione

La principale via metabolica consiste in una riduzione e successiva acetilazione del gruppo 7-nitro.

Il principio attivo viene ridotto nel fegato al composto 7-amino, che viene metabolizzato a sua volta in 7-aminonitrazepam e 7-acetamidonitrazepam che sono entrambi clinicamente inattivi.

Il citocromo CYP3A4 è coinvolto nel metabolismo di nitrazepam. Nitrazepam non è né un induttore né un inibitore degli enzimi metabolici.

Eliminazione

L'eliminazione del nitrazepam dal sangue è bifasica. L'emivita media di eliminazione è di 30 ore e non varia durante la somministrazione a lungo termine. Nel liquido cerebrospinale l'emivita è di circa 70 ore.

Nei pazienti anziani l'emivita media di eliminazione aumenta a 40 ore.

La clearance intrinseca è ridotta nei pazienti con compromissione epatica, la compromissione renale ha un effetto minore.

Il nitrazepam è escreto principalmente come metabolita nelle urine, circa il 60% è coniugato.

Soltanto una piccola percentuale della dose orale di Mogadon appare nelle urine in forma invariata.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo in topo, ratto e coniglio sono stati eseguiti utilizzando dosi variabili da 1 a 300 mg/kg/die. Nel ratto e nel coniglio alla dose di 100 mg/kg/die sono stati prodotti vari tipi di malformazioni, in prevalenza molteplici difetti scheletrici (ratto) e riassorbimento del feto (ratto e coniglio). Nel ratto nitrazepam sembra produrre un effetto teratogeno dose-correlato con una soglia teratogena di circa 30 mg/kg/die. La mancanza di effetto teratogeno nei topi può essere dovuta alla bassa attività di N-acetiltransferasi e deacetilasi in questi

animali e conseguente mancanza di metabolizzazione a 7-acetamidonitrazepam che può essere coinvolto nel meccanismo teratogeno.

Nitrazepam altera la spermatogenesi in ratti e topi maschi.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con nitrazepam. Tuttavia, non vi era alcuna indicazione di un effetto cancerogeno in studi di tossicità cronica su ratti e cani.

Le prove di tossicità acuta hanno evidenziato valori di DL₅₀ compresi tra 520 e 1800/mg/kg dopo somministrazione orale nelle varie specie animali testate (topo, ratto, coniglio).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Eccipienti:

amido	243,0 mg	
etilcellulosa	10,0 mg	
magnesio stearato	0,5 mg	
lattosio		q.b. a 550,0 mg

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

60 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto si conserva nelle normali condizioni ambientali.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister, racchiusi in un astuccio di cartone assieme al foglietto illustrativo, costituiti da materiale plastico termoformato accoppiato con nastro di alluminio.

Mogadon 20 compresse 5 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare istruzione per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. Via Felice Casati, 20 - 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mogadon 20 compresse 5 mg AIC N. 020731081

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 1999

Data del rinnovo più recente: 30 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO