

Indicatie

Kortdurende symptomatische behandeling van slaapstoornissen.(1,2)

Nitrazepam is ook geregistreerd voor de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie. Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Slaapstoornissen

Nitrazepam wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van slaapstoornissen vanwege de lange halfwaardetijd, kans op sufheid en verhoogde val- en fractuurincidentie. Nitrazepam werkt goed als doorslaapmiddel, maar vanwege trage inwerkingtrekking minder goed als inslaapmiddel. De voorkeursmiddelen zijn **temazepam**, **zolpidem** en **zopiclon**.(3)

Dosering: bij ouderen starten met een lage dosering: 2,5 mg s'avonds.

Gebruiksgemak: de tabletten 's avonds innemen vóór het slapen gaan met wat vloeistof. Tabletten kunnen worden fijngekauwd of opgelost in water. De tablet van 5 mg heeft geen breukgleuf. Er is een magistraal bereide tablet van 2,5 mg via de apotheek verkrijgbaar.(4)

Stoppen van de medicatie: de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn, afhankelijk van de indicatie, niet langer dan 4 weken voor slaapstoornissen, inclusief de uitsluiperiodes.(1) Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

Ervaring: er zijn een klein aantal ouderen (100-200) in RCT's bestudeerd.

Effectiviteit:

Een beperkt aantal gecontroleerde studies, uitgevoerd bij ouderen, toonden een verbetering van verschillende slaapparameters en vragenlijst.(6-8)

Bijwerkingen:

Het gebruik van benzodiazepinen zoals nitrazepam is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen.(1-3)

Een observationele studie bij 2111 gehospitaliseerde patiënten (gemiddelde leeftijd 57 jaar, 29.9% was 60-69 jaar, 16.2% 70-79 jaar oud en 3.4% ouder dan 80 jaar) toonde dat centrale zenuwstelsel (CZS) depressie (sufheid en 'hangover') vaker voorkomt bij ouderen tot bij 11% van patiënten ouder dan 80 jaar. Bij hogere doses werd een duidelijk dosis effect gevonden voor deze bijwerking. Van de patiënten ouder dan 80 jaar die 10 mg nitrazepam gebruikten had 55% CZS depressie.(9)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: het effect van leeftijd is bestudeerd in 9 volwassenen (22-49 jaar en 8 ouderen (67-76 jaar). De eliminatiehalfwaardetijd van nitrazepam bedroeg gemiddelde 30 uur en verschilde niet significant tussen jongeren en ouderen.(10)

Uitgebreide tekst

Dosis

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Bij ouderen starten met een lage dosering: 2,5 mg s'avonds. De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. Gewoonlijk varieert de duur van de behandeling van enkele dagen tot twee weken met een maximum, inclusief de periode van uitsluipen, van vier weken.(1,2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: een halve (2,5 mg) tot 1 tablet (5 mg) per dag.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: een halve (2,5 mg) tot 1 tablet (5 mg) per dag.(1,2) In levercirrhosie werd aangetoond dat patiënten 35% hogere concentraties ongebonden nitrazepam in het bloed hadden.(10)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Innemen een half uur vóór het slapen gaan. Tabletten kunnen zowel worden fijngekauwd, als opgelost in een glas water of heel worden ingenomen met wat water. De tablet van 5 mg heeft geen breukgleuf. Er is een magistraal bereide tablet van 2,5 mg via de apotheek verkrijgbaar.(4)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn, niet langer dan 4 weken, inclusief de uitsluiperperiode. Rebound slapeloosheid kan bij het beëindigen van de behandeling terugkeren. Er is een stop algoritme beschikbaar.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Er zijn een klein aantal ouderen (100-200) in RCTs bestudeerd.(6-8)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2017)

65-74 jaar: 512 mannen en 923 vrouwen.

≥75 jaar: 575 mannen en 1830 vrouwen.

Nitrazepam is sinds 1965 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden nitrazepam en zopiclon bij 74 geriatrie patiënten met chronisch insomnie vergeleken. Nitrazepam en zopiclon waren beiden effectiever dan placebo gemeten met een slaap schaal en vragenlijst.(6)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werden flunitrazepam en nitrazepam in 37 psychogeriatrische patiënten vergeleken. Nitrazepam en flunitrazepam waren beiden effectiever dan placebo in het induceren en onderhouden van slaap.(7)

In een gecontroleerde studie bij 17 psychogeriatrische patiënten werd flurazepam (15 mg) vergeleken met fosazepam (60 mg) en nitrazepam (5 mg) voor de indicatie slaapstoornissen. De effectiviteit van flurazepam, fosazepam en nitrazepam was vergelijkbaar. Aan het einde van de behandelperiode van 7 dagen verloren de hypnotica deels hun effectiviteit.(8)

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?

Een meta-analyse van 45 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies (leeftijd 29-82 jaar) laat een vergelijkbare effectiviteit van de benzodiazepine-agonisten diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, temazepam en zopiclon zien. Geen enkele data in de metaanalyse ondersteunt het lange termijn gebruik (> 2 weken) van benzodiazepine-agonisten.(11)

Diverse studies waarin nitrazepam met zopiclon, oxazepam en placebo wordt vergeleken tonen geen significant verschil aan bij de behandeling van slaapstoornissen.(12-15).

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nitrazepam is een langwerkend benzodiazepine-agonist. Hierdoor werkt het goed als doorslaapmiddel, maar minder goed als inslaapmiddel. Vanwege de trage inwerkingtreding moet nitrazepam ruim voor het slapen gaan ingenomen worden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Het gebruik van benzodiazepinen, zoals nitrazepam, is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen. Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-3)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het gebruik van benzodiazepinen, zoals nitrazepam is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen.(1-3)

Een observationele studie bij 2111 gehospitaliseerde patiënten (gemiddelde leeftijd 57 jaar, 29.9% was 60-69 jaar, 16.2% 70-79 jaar oud en 3.4% ouder dan 80 jaar) toonde dat centrale zenuwstelsel (CZS) depressie (sufheid en 'hangover') vaker voorkomt bij ouderen tot bij 11% van patiënten ouder dan 80 jaar. Bij hogere doses werd een duidelijk dosis effect gevonden voor deze bijwerking. Van de patiënten ouder dan 80 jaar die 10 mg nitrazepam gebruikten had 55% CZS depressie.(9)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: ja, frequentie onbekend. Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden als gevolg van het gebruik van benzodiazepinen.

Duizeligheid: frequentie onbekend, treedt vooral aan het begin van de behandeling op.

Valneiging en/of motorische functie: sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

Sedatieve effecten: in het begin van de behandeling treedt vaak (1-10%) sufheid overdag op.

Orthostatische effecten: ja, hypotensie.

Invloed op voedselinname: maagdarfstoornissen en speekselvloed zijn gerapporteerd met een onbekende frequentie.

Hemostase: nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee

Cognitie: anterograde amnesie is als bijwerking gemeld.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica, hypnotica, anxiolytica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, antiepileptica, anaesthetica en sedatieve antihistaminica kan het centraal dempende effect versterkt worden.

Gelijktijdige toediening van middelen die Cytochroom P450 remmen kan de werking versterken.

Gelijktijdig gebruik met opioïden is niet aanbevolen, vanwege het risico van sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Daarnaast kan euforie en daarmee de psychische afhankelijkheid van opioïden worden versterkt.(1,2)

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden doordat het de sedatieve werking kan versterken.(1,2)

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Nitrazepam is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie en slaap-apneusyndroom.(1,2)

Farmacokinetiek

Nitrazepam is een benodiazepine en heeft onder andere hypnotische, anxiolytische, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen.

Nitrazepam wordt gemetaboliseerd via glucuronidering; de glucuronide metabolieten zijn niet farmacologisch actief en worden met de urine uitgescheiden.(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Het effect van leeftijd en levercirrhose is bestudeerd in 9 volwassenen (22-49 jaar), 8 ouderen (67-76 jaar) en 12 patiënten met levercirrhosis. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van nitrazepam bedraagt 30 uur maar verschilde niet significant met de leeftijd. In levercirrhosis werd aangetoond dat patiënten 35% hogere concentraties ongebonden nitrazepam in het bloed hadden.(10)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nitrazepam is een langwerkende benzodiazepine-agonist en geeft vanwege een lange halfwaardetijd kans op sufheid gedurende de volgende dag en accumulatie.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 80%.(1,2)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen moeten op de helft van de doseringen worden ingesteld.

Vooraf bij ouderen kunnen zich zogenaamde paradoxale reacties voordoen verschijnselen die men bij gebruik van een kalmeringsmiddel of slaapmiddel niet zou verwachten.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [nitrazepam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [nitrazepam](#).
3. Ephorrapport [Hypnotica](#).
4. Apotheek kennisbank magistraal bereide [nitrazepam tablet 2,5 mg](#).
5. Deprescribing algoritme [benzodiazepinen](#).
6. Klimm HD, Dreyfus JF, Delmotte M. Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep* 1987; 10 suppl 1:73-78.
7. Viukari M, Jaatinen P, Kylmamaa T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. *Clin Ther* 1983;5(6):662-670.
8. Viukari M, Linnoila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta Psychiatr Scand* 1978;57(1):7-35.
9. Greenblatt DJ, Allen MD. Toxicity of nitrazepam in the elderly: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:407-413.
10. Jochemsen R, Van Beusekom BR, Spoelstra P, Janssens AR, Breimer DD. Effect of age and liver cirrhosis on the pharmacokinetics of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15(3): 295-302.
11. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162(2):225-233.
12. Tamminen T, Hansen PP. Chronic administration of zopiclone and nitrazepam in the treatment of insomnia. *Sleep* 1987; 10 suppl 1: 63-72.
13. Anderson AA. Zopiclone and nitrazepam: a multicenter placebo controlled comparative study of efficacy and tolerance in insomniac patients in general practice. *Sleep* 1987; 10 Suppl 10: 54-62.
14. Agnoli A, Manna V, Martucci N. Double-blind study on the hypnotic and antianxiety effects of zopiclone compared with nitrazepam in the treatment of insomnia. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989;9(4):277-281.
15. Gotestam KG, Oppoyen F, Berntzen D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(2):137-140.