

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sanval 5 mg filmsko obložene tablete
Sanval 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg zolpidemijevega tartrata, kar ustreza 4,02 mg zolpidema.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg zolpidemijevega tartrata, kar ustreza 8,04 mg zolpidema.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta zdravila Sanval 5 mg vsebuje 52 mg laktoze v obliki 55 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Sanval 10 mg vsebuje 57 mg laktoze v obliki 60 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Sanval 5 mg filmsko obložene tablete:

filmsko obložena tableta je svetlo roza, okrogla in bikonveksna.

Sanval 10 mg filmsko obložene tablete:

filmsko obložena tableta je bela do skoraj bela, okrogla in bikonveksna z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sanval je namenjeno za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti pri odraslih. Zdravljenje z benzodiazepini in njim podobnimi zdravili je indicirano samo za nespečnost, ki se klinično izraža kot huda nespečnost ali povzroča pri bolniku hudo izčrpanost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj bo čim krajše. Na splošno traja od nekaj dni do dveh tednov, vendar ne dlje kot štiri tedne, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka zdravila, kadar je to klinično primerno. Dolžina obdobja zmanjševanja odmerka zdravila se določi glede na posameznika.

V posebnih primerih je morda potrebno najdaljše obdobje zdravljenja podaljšati, vendar mora o tem presoditi zdravnik na podlagi ponovne ocene bolnikovega zdravstvenega stanja.

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo je treba vzeti v enkratnem odmerku in se ga v isti noči ne sme uporabiti ponovno.

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle je 10 mg in ga je treba vzeti tik pred spanjem. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti dnevni odmerek zolpidema, ki ne sme preseči 10 mg.

Starejši bolniki

Starejši ali slabotnejši bolniki so za delovanje zdravila Sanval še posebej občutljivi, zato se priporoča 5-miligramski odmerek zdravila. Ta odmerek se lahko zveča na 10 mg le, če učinek ni zadovoljiv in če je bolnik razvil toleranco za zdravilo.

Bolniki z jetrno insuficienco

Pri bolnikih z jetrno insuficienco se zdravilo ne izloča enako hitro kot pri zdravih. Priporočen začetni odmerek zdravila Sanval za bolnike z jetrno insuficienco je zato 5 mg. Ta odmerek se lahko zveča na 10 mg le, če učinek ni zadovoljiv in če je bolnik razvil toleranco za zdravilo.

Skupni dnevni odmerek zolpidema ne sme pri nobenem bolniku preseči 10 mg.

Pediatrična populacija

Zolpidema ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Dostopni podatki iz kliničnih študij, kontroliranih s placebom, so predstavljeni v poglavju 5.1.

Način uporabe

Zdravilo je treba zaužiti z nekaj vode tik pred spanjem.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Sanval je kontraindicirana pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- s hudo jetrno insuficienco,

- s sindromom apneje med spanjem,
- z miastenijo gravis,
- z akutno in/ali hudo respiratorno insuficienco,
- z anamnezo hujših motenj spanja po jemanju zolpidema, glejte poglavje 4.4. (somnambulizem (mesečnost) in podobne oblike vedenja).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Motnje spanja so lahko simptomi telesnih in/ali duševnih motenj, kar so ugotovili tudi med zdravljenjem s sedativi/hipnotiki, tudi z zdravilom Sanval. Nekateri pomembnejši neželeni učinki zdravila Sanval so verjetno odvisni od odmerka, zato naj bolniki jemljejo najmanjši učinkovit odmerek; to velja še posebej za starejše.

Simptomatsko zdravljenje nespečnosti se lahko začne šele po temeljiti oceni bolnikovega stanja. Če je bolnik po sedmih do desetih dnevih zdravljenja še vedno nespeč, je treba ugotoviti, ali nima morda primarne psihične in/ali fizične bolezni. Poslabšanje nespečnosti ali pojav novih mišljenjskih ali osebnostnih motenj je lahko posledica neprepoznanih duševnih ali telesnih motenj.

Zolpidem je treba zaradi depresivnega delovanja na osrednje živčevje in hitrega začetka delovanja vzeti tik pred spanjem. Bolnik mora imeti zagotovljenih vsaj 8 ur časa za spanje.

Starejši in zelo oslabei bolniki morajo prejemati nižje odmerke: glejte priporočila za odmerjanje (poglavje 4.2). Zolpidem deluje kot mišični relaksant, zato imajo zlasti starejši bolniki večje tveganje, da ponoči pri vstajanju padejo ter si posledično zlomijo kolk.

Klinične izkušnje pri bolnikih, ki imajo tudi sistemske bolezni, so omejene. Zdravilo Sanval je priporočeno dajati zelo previdno bolnikom, ki imajo bolezni (ali stanja), ki lahko vplivajo na presnovo ali hemodinamične reakcije.

Čeprav v kliničnih raziskavah niso dokazali, da bi hipnotični odmerki zdravila Sanval delovali depresivno na dihanje pri zdravih ljudeh, pa je bolnikom z motnjami pri dihanju zdravilo vseeno treba dajati zelo previdno; sedativni hipnotiki lahko namreč upočasnijo dihanje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih v zadnjem stadiju ledvične insuficiencie so ugotovili, da se zdravilo ne kopiči in ne povzroča sprememb farmakokinetičnih parametrov. Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerka zdravila ni treba prilagajati, treba pa jih je skrbno nadzorovati.

Zdravilo je treba dajati zelo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter. Zolpidem se pri njih počasneje izloča iz organizma. Treba jih je skrbno nadzorovati, zdravljenje pa začeti z manjšim odmerkom (5 mg) (glejte poglavji 4.2 in 4.3) .

Tako kot druge sedative/hipnotike je treba tudi zdravilo Sanval dajati zelo previdno bolnikom z znaki ali simptomi depresije. Zaradi možnosti samomorilske ogroženosti so pri njih včasih potrebni zaščitni ukrepi. V tej skupini bolnikov ni redko tudi namerno predoziranje, zato jim je treba vsakokrat predpisati najmanjšo možno količino zdravil.

Benzodiazepinov in njim podobnih zdravil ne smemo predpisati kot monoterapijo pri zdravljenju depresije ali anksioznosti, povezane z depresijo (pri takšnih bolnikih se poveča verjetnost samomorilnosti).

Uporaba tega zdravila zaradi pomanjkanja podatkov ni priporočljiva v primeru psihoz.

Benzodiazepine in njim podobna zdravila je treba uporabljati skrajno previdno pri bolnikih z anamnezo odvisnosti od alkohola in drog. To skupino bolnikov je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati, saj obstaja tveganje pojava tolerance za zdravilo in psihične odvisnosti.

Splošne informacije o učinkih, ki so jih opazili pri zdravljenju z benzodiazepini in drugimi uspavali in jih mora zdravnik upoštevati pri predpisovanju tovrstnih zdravil:

Toleranca

Po nekajtedenskem rednem jemanju kratko delujočih benzodiazepinov in njim podobnih učinkovin se lahko hipnotični učinek zmanjša. Kljub temu pa ni znano, da bi se toleranca razvila med 4 tedenskim zdravljenjem z zolpidemom.

Odvisnost

Pri uporabi benzodiazepinov ali njim podobnih učinkovin se lahko pojavi fizična in psihična odvisnost od tovrstnih zdravil. Ta nevarnost se še zveča, če je odmerek večji in čas jemanja daljši. Nevarnost pojava odvisnosti je večja tudi pri bolnikih, ki so v preteklosti že bili odvisni od alkohola ali drugih snovi, ki povzročajo odvisnost.

V primeru fizične odvisnosti se po nenadni prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi: glavobol ali bolečine v mišicah, huda anksioznost in napetost, nemir, zmedenost in razdražljivost. V hujših primerih se lahko pojavijo tudi izguba občutka za resničnost, depersonalizacija, hiperakuzija, odrevenelost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost za svetlobo, zvok in telesni dotik, halucinacije ali epileptični napadi.

Pri kratko delujočih benzodiazepinih in njim podobnih učinkovinah, še zlasti, če se dajejo v večjih odmerkih, se lahko odtegnitveni simptomi pojavijo tudi med posameznimi odmerki.

Povratna nespečnost

Po prekinitvi zdravljenja z benzodiazepini ali njim podobnimi učinkovinami se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se nespečnost kot osnovni vzrok zdravljenja izrazi v še hujši obliki kot pred zdravljenjem. Povratno nespečnost lahko spremljajo tudi razpoloženske spremembe, anksioznost in psihični nemir.

Pomembno je, da bolnika opozorimo na možnost pojava povratne nespečnosti in s tem zmanjšamo njegovo prestrašenost ob morebitnem pojavu teh simptomov po prenehanju zdravljenja. Verjetnost pojava povratne nespečnosti je večja po nenadnem prenehanju zdravljenja. Zaradi tega je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka zdravila.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj bo čim krajše (glejte poglavje 4.2) in ne sme preseči 4 tednov, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka zdravila. Zdravljenja se ne sme podaljšati brez ponovne ocene bolnikovega stanja. Ob začetku zdravljenja bi bilo koristno opozoriti bolnika, da bo zdravljenje časovno omejeno in da bo potrebno postopno zmanjševanje odmerka.

Amnezija

Benzodiazepini in njim podobne učinkovine lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Običajno se pojavi več ur po zaužitju zdravila. Za zmanjšanje tveganja mora bolnik poskrbeti, da bo lahko neprekinjeno spal 8 ur (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Pri uporabi benzodiazepinov in njim podobnih učinkovin se lahko pojavijo: nemirnost, agitiranost, razdražljivost, agresivnost, blodnje, besnenje, nočne more, halucinacije, psihotične reakcije in druge oblike nenormalnega vedenja. Če se pojavijo, je treba zdravljenje ustaviti. Verjetnost pojava takšnih reakcij je večja pri starejših ljudeh.

Tveganja pri sočasni uporabi z opioidi

Sočasna uporaba zdravila Sanval in opioidov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Sanval, lahko sočasno predpisujejo z opioidi le pri bolnikih, pri katerih alternativnih možnosti zdravljenja ni. Pri odločitvi, da se zdravilo Sanval predpiše sočasno z opioidi, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in (kjer je to smiselno) njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Somnambulizem (mesečnost) in podobne oblike vedenja

Pri bolnikih, ki so zaužili zolpidem in niso bili povsem budni, so poročali o hoji v spanju in podobnih nenavadnih oblikah vedenja, npr. »vožnja med spanjem«, pripravljanju in uživanju hrane, telefoniranju in spolnem občevanju, pri čemer se bolniki svojih dejanj niso spominjali. Zdi se, da tveganje takšnega vedenja poveča sočasno uživanje alkohola in drugih snovi z depresornim učinkom na osrednje živčevje, kot tudi uporaba zolpidema v odmerkih, ki presegajo najvišje dovoljene odmerke. Pri bolnikih, ki poročajo o takšnih dogodkih, je treba zdravljenje z zolpidemom takoj prekiniti zaradi tveganja za bolnika in ostale (glejte poglavje 4.3).

Psihomotorična prizadetost naslednji dan

Tveganje za psihomotorično prizadetost naslednji dan, vključno s prizadeto zmožnostjo za upravljanje vozil, se poveča:

- če je zolpidem uporabljen manj kot 8 ur pred izvajanjem dejavnosti, ki zahtevajo duševno zbranost (glejte poglavje 4.7),
- če je uporabljen večji odmerek od priporočenega,
- če je zolpidem uporabljen sočasno z drugimi zaviralci osrednjega živčevja ali drugimi zdravili, ki povečajo koncentracijo zolpidema v krvi, ali z alkoholom ali prepovedanimi drogami (glejte poglavje 4.5).

Zolpidem je treba vzeti v enkratnem odmerku tik pred spanjem in se ga v isti noči ne sme uporabiti ponovno.

Hude poškodbe

Uporaba zolpidema lahko zlasti pri zdravljenju nespečnosti pri starejših povzroči padce in posledično hude poškodbe.

Bolniki s sindromom dolgega intervala QT

Elektrofiziološka študija srca na pluripotentnih matičnih celicah *in vitro* je pokazala, da lahko v eksperimentalnih pogojih zelo visoke koncentracije zolpidema zmanjšajo pretoke kalija, povezane s hERG. Potencialne posledice pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT niso znane. Kot previdnost je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zolpidemom pri bolnikih z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT.

Zdravilo Sanval vsebuje laktozo, zato ga bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati.

Zdravilo Sanval vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacija z zaviralci osrednjega živčevja

Depresivni učinek na osrednje živčevje se lahko poveča v primeru sočasne uporabe z antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepresivi, narkotičnimi analgetiki, antiepileptiki, anestetiki in sedativnimi antihistaminiki. Zato lahko sočasna uporaba zolpidema in teh zdravil poveča zaspanost in psihomotorično prizadetost naslednji dan, vključno s prizadeto zmožnostjo za upravljanje vozil (glejte poglavji 4.4 in 4.7). Opisani so bili tudi posamezni primeri vidnih halucinacij pri bolnikih, ki so jemali zolpidem z antidepresivi, vključno bupropionom, dezipraminom, fluoksetinom, sertralinom in venlafaksinom.

Sočasna uporaba fluvoksamina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi in zato ni priporočljiva.

V primeru narkotičnih analgetikov lahko pride do okrepljene evforije, kar vodi v stopnjevanje psihične odvisnosti.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodnih zdravil, kot je zdravilo Sanval, z opiodi, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci in induktorji CYP450

Sočasna uporaba ciprofloksacina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi in zato ni priporočljiva.

Zolpidem se presnavlja preko nekaterih encimov skupine citokroma P450. Glavni encim je CYP3A4, vključen pa je tudi encim CYP1A2.

Snovi, ki zavirajo citokrom P450 (azolna protiglivična sredstva, makrolidni antibiotiki, sok grenivke), lahko povečajo aktivnost nekaterih hipnotikov, kot je zolpidem.

Snovi, ki inducirajo izoencim citokroma P450, CYP3A4, lahko zmanjšajo hipnotični učinek zolpidema (npr. rifampicin, karbamazepin, šentjanževka).

Rifampicin spodbuja presnovo zolpidema; to povzroči 60 odstotni upad najvišjih plazemskih koncentracij in verjetno manjšo učinkovitost. Podobne učinke lahko pričakujemo pri drugih močnih spodbujevalcih encimov citokroma P450.

Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracijo zolpidema v krvi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

Med sočasno uporabo zolpidemijevega tartrata in itrakonazola (inhibitorja CYP3A4) se farmakokinetika in farmakodinamika zolpidema nista bistveno spremenili. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

Med hkratno uporabo zolpidema in ketokonazola pa se zmanjša očistek zolpidema (verjetno zaradi zmanjšanja presnove) in zveča njegova plazemska koncentracija. Posledica tega je zvečanje farmakodinamičnih učinkov zolpidema.

Podoben učinek na kinetiko zolpidema ima ritonavir. Sočasna uporaba zvečuje tveganje za pojav prevelike sedacije in depresije dihanja.

Druga zdravila

Med uporabo zolpidema z ranitidinom niso opazili pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Zolpidem in alkohol delujeta aditivno na psihomotorične funkcije. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je zaradi povečane sedacije zmanjšana (glejte poglavje 4.7).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zadostnih podatkov o varnosti zolpidema med nosečnostjo in dojenjem ni. Čeprav raziskave na živalih niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih učinkov, varnosti med nosečnostjo pri človeku niso ugotovili. Zato se zdravila Sanval med nosečnostjo ne sme uporabljati, še zlasti ne v prvem trimesečju.

Ženske v rodni dobi

Če se zdravilo predpiše ženski v rodni dobi, jo je treba opozoriti, da se mora v primeru, da želi zanositi oziroma sumi, da je zanosila, posvetovati z zdravnikom glede prenehanja jemanja zdravila.

Nosečnost

Zolpidem prehaja skozi placento. Obširne izkušnje pri nosečnicah (več kot 1.000 nosečnosti) iz kohortnih študij niso pokazale dokazov za malformacije pri uporabi benzodiazepinov ali benzodiazepinom podobnih snovi v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa so v nekaterih študijah primerov poročali o povečani pojavnosti razcepljenih ustnic in neba v zvezi z uporabo benzodiazepinov med nosečnostjo.

Pri uporabi benzodiazepinov ali snovi, podobnih benzodiazepinom, so v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti poročali o primerih zmanjšane gibanja in spremenljivosti srčnega utripa ploda.

Če se iz upravičenega zdravstvenega razloga zolpidem predpiše v pozni fazi nosečnosti ali med porodom, lahko zaradi farmakološkega učinkovanja zdravila pričakujemo učinke na novorojenca, na primer hipotermijo, hipotonijo (sindrom ohlapnega novorojenčka - "floppy infant syndrome") in respiratorno depresijo. Poročali so o primerih hude depresije dihanja pri novorojenčkih.

Pri otrocih, rojenih materam, ki so v zadnjem obdobju nosečnosti kronično jemale benzodiazepine ali njim podobna zdravila, se lahko po porodu pojavijo odtegnitveni simptomi kot posledica telesne odvisnosti.

Dojenje

Zolpidem prehaja v materino mleko v minimalnih količinah. Doječe matere zato ne smejo uporabljati zdravila Sanval, saj učinki na otroka niso bili raziskani.

Plodnost

Podatki o vplivu zolpidema na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Za podatke o vplivu zolpidema na plodnost pri živalih glejte poglavje 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sanval močno vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Voznike vozil in upravljalce strojev je treba opozoriti, da (tako kot z drugimi hipnotiki) obstaja možno tveganje za zaspanost, podaljšan reakcijski čas,

omotičnost, zaspanost, zamegljen/dvojni vid in zmanjšano pozornost in prizadeto upravljanje vozil v jutru po uporabi zdravila (glejte poglavje 4.8). Da bi to tveganje čim bolj zmanjšali, je med uporabo zolpidema in upravljanjem vozil ali strojev oziroma delom na višini priporočljivo vsaj 8-urno obdobje počitka.

Med uporabo zolpidema samega v terapevtskih odmerkih sta se pojavila prizadeta sposobnost za vožnjo in vedenje, kot je "vožnja med spanjem".

Poleg tega sočasna uporaba zolpidema z alkoholom in drugimi zaviralci osrednjega živčevja poveča tveganje za takšno vedenje (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Bolnike je treba opozoriti, naj med jemanjem zolpidema ne uživajo alkohola ali drugih psihoaktivnih snovi.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Obstajajo dokazi o povezavi med velikostjo odmerkov zolpidema in izraženostjo neželenih učinkov, zlasti pri nekaterih učinkih na centralni živčni sistem. Priporoča se, da se zolpidem vzame tik pred spanjem ali v postelji. Neželeni učinki se najpogosteje pojavijo pri starejših bolnikih.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: okužbe zgornjih dihal, okužbe spodnjih dihal

Bolezni imunskega sistema

Neznana: angioedem

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: motnje apetita

Psihiatrične motnje

Pogosti: halucinacije, agitacija, nočna mora, depresija (glejte poglavje 4.4).

Občasni: zmedenost, razdražljivost, nemir, agresivnost, somnambulizem, nenormalno vedenje med spanjem (glejte poglavje 4.4 "Somnambulizem (mesečnost) in podobne oblike vedenja"), evforično razpoloženje

Redki: motnje libida

Zelo redki: blodnja, odvisnost (odtegnitveni simptomi ali povratni učinki se lahko pojavijo po prekinitvi zdravljenja)

Neznana: jeza, psihoza, nenormalno vedenje

Večina naštetih psihiatričnih neželenih učinkov je povezanih s paradoksnimi reakcijami.

Bolezni živčevja

Pogosti: zaspanost, glavobol, omotica, poslabšana nespečnost, kognitivne motnje, kot je anterogradna amnezija (amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem)

Občasni: parestezije, tremor, motnje pozornosti, motnje govora

Redki: zmanjšana raven zavesti

Očesne bolezni

Občasni: diplopija, zamegljen vid

Redki: motnje vida

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: respiratorna depresija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zvišane vrednosti jetrnih encimov

Redki: hepatocelularna, holestatska ali mešana poškodba jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4)

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaji, pruritus, hiperhidroza

Redki: urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: bolečine v hrbtu

Občasni: artralgijska, mialgijska, mišični krči, bolečine v vratu, mišična oslabelost

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Redki: motnje hoje, padec (predvsem pri starejših bolnikih in kadar zolpidem ni bil uporabljen v skladu s priporočili) (glejte poglavje 4.4)

Neznana: toleranca na zdravilo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Motnje, ki se pojavijo zaradi prevelikega odmerjanja zolpidema, so motnje zavesti – od zaspanosti, letargije in psihične zmedenosti do izgube zavesti, osrednje dihalne in cirkulatorne depresije ter kome. Poleg tega se lahko pojavijo motnje vida, nejasen govor, distonija, ataksija in mišična oslabeledost ter "paradokсне" reakcije (nemir, halucinacije). V primerih prevelikega odmerjanja, ki vključuje samo zolpidem ali sočasno uporabljene druge zaviralce osrednjega živčevja (vključno z alkoholom), so poročali o hudih simptomih, kot so motnje zavesti od zaspanosti do kome ter hujših izidih, vključno s smrtjo.

Po prevelikem odmerjanju zolpidemijevega tartrata so si popolnoma opomogli tisti, ki so ga zaužili do 400 mg (kar je 40-krat več od največjega priporočenega odmerka).

Uporabiti je treba splošne simptomatske in podporne ukrepe. Bolniki z lažjimi znaki zastrupitve naj spijo ob nadzoru dihalne in kardiovaskularne funkcije (spremljanje dihanja, srčnega utripa, krvnega tlaka in drugih funkcij). V večini hudih primerov so potrebni nadaljnji ukrepi (izpiranje želodca, dajanje aktivnega oglja za zmanjšanje absorpcije, stabilizacija kardiovaskularne funkcije, intenzivno spremljanje vitalnih funkcij). Po potrebi je treba aplicirati intravenske tekočine. Za zdravljenje hujših simptomov se lahko uporabi flumazenil. Uporaba flumazena lahko prispeva k poslabšanju drugih nevroloških simptomov, kot so konvulzije.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba upoštevati, da je bilo morda zaužitih več zdravil hkrati.

Pri bolniku, ki je zaužil prevelik odmerek zolpidema, je treba biti pozoren na morebiten pojav hipotenzije in depresije osrednjega živčevja in ga v takem primeru ustrezno zdraviti. Po prekomernem odmerjanju zolpidema uporaba sedativov ni dovoljena niti v primeru, če se pojavi ekscitacija. Pomen dialize pri zdravljenju zastrupitve z zolpidemom ni ugotovljen, čeprav so v raziskavah pri bolnikih z ledvično insuficienco, ki so dobivali terapevtske odmerke zolpidema, ugotovili, da se zdravilo z dializo ne odstrani iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipnotiki in sedativi, benzodiazepinom sorodna zdravila

Oznaka ATC: N05CF02

Mehanizem delovanja

Zolpidem se veže na GBKK in tako ob posredovanju GABA spodbudi odpiranje kloridnih kanalov. To povzroči hiperpolarizacijo živčnih celic in zmanjša njihovo vzdražljivost. Zolpidem se selektivno veže na receptor omega-1, benzodiazepini pa neselektivno na receptorje omega-1, omega-2 in omega-3.

Farmakodinamični učinki

Zolpidem je imidazopiridinska spojina, ki pa ima drugačno zgradbo kot benzodiazepini, vendar ima močan sedacijski učinek, anksiolitično, miorelaksacijsko in antikonvulzijsko delovanje pa je minimalno.

V raziskavah pri živalih so ugotovili, da deluje zolpidem podobno kot benzodiazepini – četudi ne spada mednje – ima pa tudi nekaj posebnih lastnosti. V poskusih *in vitro* so ugotovili, da je receptor za inhibicijski nevrottransmitter gamaaminomasleno kislino (GABA) sestavni del večjega molekulskega kompleksa GABA-benzodiazepin-kloridni kanal (GBKK), ki ima poleg vezavnega mesta za benzodiazepine tudi specifična vezavna mesta za nekatera druga zdravila in strupe. Po vezavi benzodiazepinov na GBKK se kloridni kanali pogosteje odprejo (kar povzroči GABA), zato se zveča vstop kloridnih ionov iz zunajceličnega prostora v nevrone. To sproži hiperpolarizacijo živčnih celic in zmanjša njihovo vzdražljivost. Sedativno in anksiolitično, antikonvulzijsko in relaksacijsko delovanje benzodiazepinov na skeletne mišice je posledica osnovnega učinkovanja benzodiazepinov na nevrone v osrednjem živčevju.

Allosterna mesta na GBKK, na katera se vežejo benzodiazepini, se po novi razdelitvi imenujejo omegamodulacijska mesta ali receptorji. Doslej so odkrili tri podskupine: omega-1, omega-2 in omega-3. Zolpidem se v nasprotju z benzodiazepini, ki se neselektivno vežejo in aktivirajo vse tri receptorske podskupine omega, selektivno veže samo na receptorje omega-1, ki so predvsem v senzorično-motoričnem predelu možganske skorje (na lamini IV), v malih možganih, ponsu in spodnjem kolikulusu. Ugotovili so, da je afiniteta zolpidema bistveno manjša za receptorje omega-2 (lumbalna hrbtenjača, hipokampus) in omega-3 (nekateri periferni organi). Na podlagi tega je sklepati, da se farmakološko delovanje zolpidema delno razlikuje od farmakološkega delovanja benzodiazepina.

Randomizirana preskušanja so prinesla prepričljive dokaze le o učinkovitosti 10 mg zolpidema.

V randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 462 zdravih prostovoljcih s prehodno nespečnostjo, ki niso bili starostniki, je 10 mg zolpidema v primerjavi s placebom skrajšalo povprečni čas do tedaj, ko je oseba zaspala, za 10 minut, s 5 mg zolpidema pa je bilo to skrajšanje 3 minute.

V randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 114 bolnikih s kronično nespečnostjo, ki niso bili starostniki, je 10 mg zolpidema v primerjavi s placebom skrajšalo povprečni čas do tedaj, ko je bolnik zaspal, za 30 minut, s 5 mg zolpidema pa je bilo to skrajšanje 15 minut.

Pri nekaterih bolnikih je lahko učinkovit nižji odmerek 5 mg.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zolpidema pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, ni bila dokazana. Randomizirana, s placebom kontrolirana študija pri 201 otroku v starosti 6-17 let z nespečnostjo, v povezavi z ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), ni prikazala učinkovitosti zolpidema v odmerku 0,25

mg/kg/dan (z največjim odmerkom 10 mg/dan), v primerjavi s placebom. Psihiatrične motnje in bolezni živčevja so sestavljale najpogostejše, z zdravljenjem povezane, pojavljajoče se neželene učinke, ki so jih opazili pri zolpidemu v primerjavi s placebom in so vključevali: vrtoglavico (23,5% proti 1,5%), glavobol (12,5% proti 9,2%) in halucinacije (7,4% proti 0%) (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zolpidem se iz prebavil hitro absorbira. Njegova največja plazemska koncentracija (C_{max}) po odmerku 5 mg je 59 ng/ml, po odmerku 10 mg pa 121 ng/ml. V obeh primerih je bila največja (t_{max}) 1,6 ur po zaužitju zdravila. Farmakokinetika zolpidema je pri odmerkih od 5 do 20 mg linearna. Hrana v želodcu nekoliko zmanjša in upočasni absorpcijo. Če želimo, da začne zdravilo hitro delovati, njegovo jemanje med jedjo ali neposredno po njej ni primerno. Biološka uporabnost zolpidema v obliki tablet ali kapsul je približno 70-odstotna. Njegova farmakokinetika se nekaj tednov uporabe ne spremeni.

Porazdelitev

Pri zdravih ljudeh se na plazemske beljakovine ne veže približno 8 % zolpidema, pri bolnikih z jetrno cirozo in uremijo pa 11 oziroma 15 %. Pri poskusnih živalih je zolpidem v začetni fazi prodiral iz krvi v tkiva sorazmerno homogeno; njegova koncentracija je bila največja v žlezah in maščobnem tkivu, najmanjša pa v možganih. Razmerje med koncentracijama v možganih in plazmi je 0,3 do 0,5; v možganih ostane več kot polovica količine zolpidema nerazgrajene.

Porazdelitev zolpidema v različnih možganskih predelih je precej enakomerna. Pri materah, ki so dojile, je bilo 3 ure po peroralni uporabi 20 mg zolpidema razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi 0,13, po 13 in 16 urah pa v materinem mleku ni bilo več sledi zdravila. Izračunali so, da se v materino mleko izloči manj kot 0,02 odstotka odmerka zdravila.

Biotransformacija in izločanje

Pri podganah so odkrili več neaktivnih presnovkov zolpidema, pri ljudeh pa samo tri. Zolpidem se biološko presnavlja z oksidacijo metilnih skupin in hidrosilacijo imidazopiridinske skupine. Z urinom, žolčem in blatom se v obliki presnovkov izloči do 96% odmerka zolpidema. V nepresnovljeni obliki ga je v seču nekaj manj kot odstotek. Razpolovna doba izločanja traja 1,5 ure do 2,4 ure, ki se med dvotedensko uporabo po 20 mg zolpidema na dan bistveno ne spremeni. Sistemski očistek zolpidema je 0,26 l/h/kg, porazdelitveni volumen pa 0,54 l/kg. Pri bolnikih z jetrno cirozo so plazemske koncentracije zolpidema bistveno večje, razpolovna doba izločanja pa nekajkrat daljša. Pri bolnikih z uremijo in tistih, ki hodijo na dializo, se vrednosti teh parametrov bistveno ne spremenijo. Na podlagi tega sklepamo, da je prenehanje delovanja zolpidema odvisno predvsem od njegove presnove v jetrih. Bolnikom z jetrno insuficienco je treba zato odmerek zolpidema zmanjšati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti zdravila

V raziskavah toksičnosti pri miših in podganah so ugotovili sorazmerno majhno toksičnost enkratnega odmerka zolpidema. Po peroralnem vnosu znaša LD₅₀ pri miših 695 mg/kg in pri podganah 2700 mg/kg. V literaturi ni podatkov o toksičnosti ponavljajočih odmerkov zolpidema. V humani medicini se zolpidem že dolgo uporablja, zato lahko sklepamo, da je bila toksičnost pri živalih sprejemljiva.

Pri miših in podganah niso ugotovili kancerogenih lastnosti zolpidema. Živali so dve leti s hrano prejemale 4, 18 ali 80 mg zdravila na dan. Glede na telesno maso je to pri miših 26- do 520-krat več od 10-miligramskega odmerka za ljudi, pri podganah pa 43- do 876-krat več.

Mutagenega delovanja zolpidema z različnimi testi, tudi Amesovim, testom genotoksičnosti na mišjih celicah limfoma *in vitro*, testom kromosomskih aberacij v kulturi humanih limfocitov in mikronukleusnem testu pri miših, niso ugotovili.

Peroralni dnevni odmerki 4 do 100 mg/kg niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic; izjema so bili nepravilni plodni ciklusi in podaljšana predkoitusna obdobja.

Pri mladih brejih podganah, ki so dobivale velike odmerke zolpidema (20 do 100 mg/kg), sta se pojavili ataksija in letargija, pri njihovih fetusih pa je bilo okostenevanje lobanjskih kosti nepopolno. Taki učinki se pri podganah, ki dobivajo sedative in hipnotike, pojavijo pogosto.

Teratogenega delovanja zolpidema niso ugotovili. Odmerek 4 mg/kg na samice in fetuse ni deloval toksično. Pri brejih samicah kuncev, ki so dobivale odmerek 16 mg/kg, se je zvečala poimplantacijska izguba fetusov in nepopolno zakostenevanje pri živih fetusih. Spremembe pri fetusih pripisujejo manjšemu zvečevanju telesne mase samic. Pravih teratogenih učinkov pa niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Sanval 5 mg filmsko obložene tablete:

Jedro:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E 460)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

povidon (E 1201)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)

magnezijev stearat (E 470b)

Obloga:

hipromeloza (E 464)

hidroksipropilceluloza (E 463)
makrogol 400
smukec (E 553b)
rdeči železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E 171)
karnauba vosek (E 903)

Sanval 10 mg filmsko obložene tablete:

Jedro:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon (E 1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)
magnezijev stearat (E 470b)

Obloga:

hipromeloza (E 464)
hidroksipropilceluloza (E 463)
makrogol 400
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)
karnauba vosek (E 903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sanval 5 mg filmsko obložene tablete:

škatla s pretisnimi omoti (Alu/PVC) z 20 tabletami (2 x 10)

Sanval 10 mg filmsko obložene tablete:

škatla s pretisnimi omoti (Alu/PVC) z 10 tabletami (1 x 10) ali 20 tabletami (2 x 10)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/01396/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 23.06.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 16.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.07.2023