

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Edluar 5 mg podjezične tablete
Edluar 10 mg podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Edluar 5 mg:
Ena podjezična tableta vsebuje 5 mg zolpidemijevega tartrata.

Edluar 10 mg:
Ena podjezična tableta vsebuje 10 mg zolpidemijevega tartrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Edluar 5 mg:
Bele, okrogle, ploščate tablete s poševnimi robovi, premera približno 7,5 mm, z vtisnjenim znakom V na eni strani.

Edluar 10 mg:
Bele, okrogle, ploščate tablete s poševnimi robovi, premera približno 7,5 mm, z vtisnjenim znakom X na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno zdravljenje nespečnosti pri odraslih.

Hipnotiki/sedativi so indicirani le v primerih, kadar je motnja huda, ovira bolnikov način življenja ali pa mu povzroča hud stres.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj bo čim krajše in naj ne traja dlje kot 4 tedne, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka.

Zdravljenja se ne sme podaljšati preko najdaljšega obdobja zdravljenja brez pregleda bolnikovega statusa, saj tveganje za zlorabo in odvisnost narašča s trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

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.

Pri nobenem bolniku skupni odmerek zolpidema ne sme preseči 10 mg.

Starejši (nad 65 let) ali oslabei bolniki

Starejši ali oslabei bolniki so lahko še posebej občutljivi na učinke zolpidema, zato se priporoča 5 mg odmerek. Teh priporočenih odmerkov se ne sme prekoračiti.

Okvara jeter

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter ne izločijo zdravila tako hitro, kot bolniki z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 5.2); zato je treba odmerjanje pri teh bolnikih začeti z odmerkom 5 mg in s posebno previdnostjo pri starejših bolnikih. Pri odraslih (pod 65 let) se lahko odmerek poveča do 10 mg le, če je klinični odziv nezadosten in bolnik zdravilo dobro prenaša. Huda okvara jeter je kontraindikacija (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Kronična respiratorna insuficienca

Pri bolnikih s kronično respiratorno insuficienco se priporoča uporaba manjšega odmerka (glejte poglavje 4.4 'Posebne skupine bolnikov').

Pediatrična populacija

Zolpidema ne priporočamo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov, ki podpirajo uporabo v tej starostni skupini. Razpoložljivi podatki iz kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, so predstavljeni v poglavju 5.1.

Način uporabe

za sublingvalno uporabo

Zolpidem učinkuje hitro in ga je zato treba vzeti tik pred odhodom v posteljo ali v postelji. Tableto je treba dati pod jezik in jo zadržati tam, dokler se ne raztopi. Zdravila Edluar se ne sme vzeti med obrokom ali takoj po njem (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zolpidemijev tartrat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter.

Obstruktivna apneja med spanjem.

Miastenija gravis.

Akutna in/ali huda respiratorna insuficienca.

Motorični dogodki med spanjem po jemanju zolpidema v preteklosti (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Treba je ugotoviti vzrok nespečnosti, kadar koli je to možno. Preden se bolniku predpiše hipnotično zdravilo, je treba najprej zdraviti osnovno motnjo. Če ima bolnik po 7 - 14 dnevem zdravljenju še vedno težave z nespečnostjo, je lahko to znak osnovne duševne ali telesne bolezni, in bolnikovo stanje je treba skrbno ponovno ocenjevati v rednih časovnih presledkih.

Splošni podatki o učinkih, opaženih pri uporabi benzodiazepinov in ostalih hipnotikov, ki jih je potrebno upoštevati ob predpisovanju, so opisani spodaj.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj bo čim krajše (glejte poglavje 4.2), in ne sme preseči 4 tednov, vključno s postopnim zmanjševanjem odmerka. Brez ponovne ocene bolnikovega stanja se zdravljenja ne sme podaljšati.

Ob začetku zdravljenja je koristno bolnika obvestiti, da bo trajanje zdravljenja časovno omejeno in natančno razložiti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševalo, ko se zdravljenje prekine.

Opozorila

Respiratorna insuficienca

Pri predpisovanju zolpidema bolnikom s kronično respiratorno insuficienco je potrebna previdnost, saj je znano, da benzodiazepini zavirajo dihanje (glejte poglavje 4.8).

Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba zolpidema in opioidov lahko vodi v sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje zolpidema z opioidi rezervirano za bolnike, pri katerih druge možnosti zdravljenja niso mogoče. Če je odločeno, da se predpiše zolpidem sočasno z opioidi, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa naj bo čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2).

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Poleg tega je močno priporočeno, da se obvesti bolnike in njihove skrbnike (kjer je to potrebno), da so pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi

Psihoza

Hipnotiki, kot je zolpidem, niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihoze.

Amnezija

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

Depresija

Benzodiazepinov in njim podobnih učinkovin, kot je zolpidem, se ne sme uporabljati brez ustreznega zdravljenja depresije ali anksioznosti, povezane z depresijo (pri takih bolnikih se poveča verjetnost samomorilnosti). Zolpidem je treba pri bolnikih, ki kažejo znake depresije, uporabljati previdno. Prisotna je lahko tudi nagnjenost k samomoru. Zaradi možnosti namernega zaužitja prevelikega odmerka je treba takim bolnikom predpisati najmanjši možni odmerek zdravila. Med zdravljenjem z zolpidemom se lahko pokaže dotlej prikrita depresija. Ker je lahko nespečnost simptom depresije, je potrebno ob vztrajni nespečnosti bolnika ponovno oceniti.

Samomorilne misli/poskusi samomora/samomor in depresija

Več epidemioloških študij kaže povečano pojavnost samomorilnih misli, poskusov samomora in samomora pri bolnikih z depresijo ali brez nje, ki se zdravijo z benzodiazepini ali drugimi hipnotiki, vključno z zolpidemom. Vendar pa vzročne povezave ni bilo mogoče dokazati.

Uporaba pri bolnikih z zlorabo drog ali alkohola v anamnezi: Pri bolnikih z zlorabo drog ali alkohola v anamnezi je treba benzodiazepine in benzodiazepinom podobne učinkovine uporabljati skrajno previdno. Takšne bolnike je treba med prejetjem zolpidema skrbno nadzorovati, ker so izpostavljeni tveganju za razvoj tolerance in odvisnosti.

Psihomotorična prizadetost naslednji dan

Kot drugi sedativi/hipnotiki ima tudi zolpidem zaviralne učinke na osrednje živčevje. Tveganje za psihomotorično prizadetost naslednji dan, vključno s prizadeto zmožnostjo za upravljanje vozil, se poveča, če:

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

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

Psihiatrične in 'paradoksne' reakcije

Pri uporabi benzodiazepinov ali njim podobnih učinkovin se lahko pojavijo reakcije, kot so nemir, vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, blodnje, jeza, nočne more, halucinacije, psihoze, povečana nespečnost, delirij ter drugi neželeni učinki na vedenje. Če se to pojavi, je treba zdravljenje prekiniti. Verjetnost pojava takih reakcij je pogostejša pri starejših.

Somnambulizem in podobna vedenja

Pri bolnikih, ki so zaužili zolpidem in niso bili povsem budni, so poročali o motoričnih dogodkih med spanjem, vključno s hojo v spanju in podobnih nenavadnih oblikah vedenja, kot so vožnja v spanju, pripravlanje in uživanje hrane, telefonski pogovori ali spolni odnosi, pri čemer se bolniki svojih dejanj niso spominjali. To obnašanje se lahko pojavi po prvem odmerku ali po naslednjih odmerkih zolpidema. Zdi se, da tveganje za takšno vedenje poveča sočasno uživanje alkohola in jemanje zaviralcev CŽS, kot tudi uporaba zolpidema v odmerkih, ki presegajo največji priporočeni odmerek. Pri bolnikih, ki se jim pojavijo motorični dogodki med spanjem, je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8) zaradi tveganja za bolnika in ostale.

Toleranca

Uspavalni učinki kratkotrajno delujočih benzodiazepinov in njim podobnih učinkovin se lahko po nekaj tedenski zaporedni uporabi nekoliko zmanjšajo.

Odvisnost

Uporaba zolpidema lahko vodi do zlorabe in/ali fizične ali psihične odvisnosti. Tveganje za odvisnost narašča z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Tveganje za zlorabo in odvisnost je večje tudi pri bolnikih s preteklimi psihiatričnimi boleznimi in/ali zlorabo alkohola ali drog. Zolpidem je treba uporabljati z največjo previdnostjo pri bolnikih z obstoječo ali preteklo zlorabo alkohola ali drog.

Take bolnike je potrebno med zdravljenjem s hipnotiki skrbno nadzorovati. Odvisnost se lahko pojavi tudi pri terapevtskih odmerkih in/ali osebah, ki ne kažejo posameznih dejavnikov tveganja. Po nastopu fizične odvisnosti se po nagli prekinitvi zdravljenja pojavijo odtegnitveni simptomi. Ti lahko vključujejo glavobol ali bolečine v mišicah, hudo anksioznost in napetost, nemir, zmedenost, razdražljivost in nespečnost. V hujših primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: izguba občutka za resničnost (derealizacija), motnje samozavedanja (depersonalizacija), hiperakuzija, odrevenelost in parestezija okončin, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni dotik, halucinacije, delirij ali epileptični napadi.

Povratna nespečnost

Po prekinitvi zdravljenja z benzodiazepini ali njim podobnimi učinkovinami se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se znaki, zaradi katerih je bilo zdravljenje uvedeno, izrazijo še v hujši obliki kot pred zdravljenjem. Povratno nespečnost lahko spremljajo tudi druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo in nemirom.

Pomembno je, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka, s čimer se zmanjša tesnoba ob morebitnem pojavu navedenih simptomov ob prekinitvi zdravljenja. Podatki kažejo, da se lahko pri kratkotrajno delujočih benzodiazepinih in njim podobnih učinkovinah odtegnitveni znaki pojavijo že v času med posameznimi odmerki, še zlasti, če bolnik prejema velike odmerke.

Ker je tveganje za odtegnitvene simptome/povratni učinek večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, priporočamo postopno zmanjševanje odmerka.

Hude poškodbe

Zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko zolpidem povzroči zaspanost in zmanjšano stopnjo zavesti, kar lahko privede do padcev in posledično do hudih poškodb (glejte poglavje 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starejši ali oslabei bolniki morajo prejeti manjši odmerek: glejte priporočeni odmerek (poglavje 4.2).

Zaradi miorelaksantnega in sedativnega učinka obstaja zlasti pri starejših bolnikih večje tveganje, da ponoči pri vstajanju padejo ter se posledično poškodujejo.

Čeprav prilagoditev odmerka ni potrebna, je potrebna previdnost pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Benzodiazepini in njim podobne učinkovine niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro jeter, ker lahko povzročijo encefalopatijo.

Bolniki s sindromom dolgega QT intervala

Kot previdnostni ukrep je treba pri bolnikih z znanim prirojenim sindromom dolgega QT intervala skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganjem pri zdravljenju z zolpidemom.

In vitro elektrofiziološka študija srca je pokazala, da lahko zolpidem povzroči podaljšanje QT intervala. Možnih posledic pri bolnikih s sindromom dolgega QT intervala zato ni mogoče izključiti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potrebna je previdnost pri sočasni uporabi drugih psihoaktivnih zdravil.

Sočasna uporaba drugih mišičnih relaksantov lahko stopnjuje učinek mišične relaksacije in tveganje za padce, zlasti pri starejših bolnikih in pri večjih odmerkih (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Zolpidema se ne sme jemati v kombinaciji z alkoholom. Pri sočasni uporabi zdravila in alkohola se lahko okrepi sedativni učinek. To vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Kombinacija z zaviralci CŽS

Depresivni učinek na CŽS se lahko poveča v primeru sočasne uporabe z antipsihotiki (nevroleptiki), hipnotiki, anksiolitiki/sedativi/mišičnimi relaksanti, 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).

Poročali so tudi o posameznih primerih vidnih halucinacij pri bolnikih, ki so jemali zolpidem z antidepresivi, vključno z bupropionom, dezipraminom, fluoksetinom, sertralinom in venlafaksinom. Sočasna uporaba fluvoksamina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi in zato ni priporočljiva. Zato je potrebna previdnost pri uporabi zolpidema v kombinaciji z drugimi zaviralci CŽS (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

V primeru narkotičnih analgetikov lahko pride do okrepljene eforije, kar vodi do povečane psihične odvisnosti.

Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini, ali podobnih zdravil, kot je zolpidem, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnih zaviralnih učinkov na CŽS. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja naj bosta omejena (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci in induktorji CYP450

Zolpidem se presnavlja z nekaterimi encimi družine citokroma P450. Glavni encim je CYP3A4, vključen pa je tudi encim CYP1A2. Snovi, ki zavirajo citokrom P450, lahko povečajo plazemsko koncentracijo in s tem učinek zolpidema.

Rifampicin inducira presnovo zolpidema, kar povzroči približno 60 % zmanjšanje največjih plazemskih koncentracij in verjetno zmanjšanje učinkovitosti. Podobne učinke lahko pričakujemo tudi pri kombinaciji z drugimi močnimi induktorji encimov citokroma P450, kot so karbamazepin, fenitoin in šentjanževka; sočasna uporaba ni priporočljiva.

Opažena je bila farmakokinetična reakcija med šentjanževko in zolpidemom. Srednji C_{max} in AUC za zolpidem sta bila zmanjšana (33,7 in 30,0 % manjša, v tem vrstnem redu), kadar se je jemal sočasno s šentjanževko, v primerjavi s takrat, kadar se je zolpidem jemal sam. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zniža ravni zolpidema v krvi. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Pojavi se lahko medsebojno delovanje s sokom grenivke (zaviralec encimov citokroma P450).

Snovi, ki zavirajo jetrne encime (predvsem CYP3A4), lahko povečajo plazemske koncentracije in povečajo aktivnost zolpidema. Sočasna uporaba ciprofloksacina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi in zato ni priporočljiva.

Sočasna uporaba zolpidema in ketokonazola (200 mg dvakrat dnevno), močnega zaviralca CYP3A4, je podaljšala razpolovni čas izločanja zolpidema, povečala skupni AUC in zmanjšala očitni peroralni očistek, v primerjavi z zolpidemom in placebom. Skupni AUC je bil med sočasno uporabo s ketokonazolom povečan za 83 % v primerjavi z zolpidemom samim.

Rutinska prilagoditev odmerka zolpidema ni potrebna, vendar je potrebno bolnika obvestiti o možnosti povečanja sedativnega učinka ob sočasni uporabi zolpidema in ketokonazola.

Vendar pa farmakokinetika in farmakodinamika zolpidema nista bili pomembno spremenjeni, kadar se je zolpidem uporabil sočasno z itrakonazolom (zaviralec CYP3A4). Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

Drugo: pri sočasni uporabi zolpidemijevega tartrata s haloperidolom, klorpromazinom, itrakonazolom, digoksinom ali ranitidinom niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zolpidema ni priporočljiva med nosečnostjo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali škodljivih učinkov glede na toksičnost za razmnoževanje.

Zolpidem prehaja skozi placento.

Če se zolpidem 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.

Velika količina podatkov pri nosečnicah (več kot 1.000 nosečnosti), zbranih iz kohortnih študij, ni pokazala znakov povečane incidence malformacij po izpostavljenosti benzodiazepinom ali njim podobnim učinkovinam v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je bila v nekaterih študijah primerov opažena povečana incidenca razklane ustnice in neba pri uporabi benzodiazepinov med nosečnostjo.

Opisani so bili primeri zmanjšane gibanja ploda in nihanja srčne frekvence pri plodu po dajanju benzodiazepinov v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti.

Uporaba zolpidema ob koncu nosečnosti ali med porodom je bila zaradi farmakološkega delovanja zdravila povezana z učinki na novorojenca, kot so hipotermija, hipotonija (sindrom povešenosti dojenčka), težave s hranjenjem in respiratorna depresija. Poročali so o primerih hude respiratorne depresije novorojenčka.

Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so kronično jemale benzodiazepine ali njim podobne učinkovine v zadnjem obdobju nosečnosti, se lahko v postnatalnem obdobju pojavijo odtegnitveni simptomi kot posledica fizične odvisnosti. Priporočljivo je ustrezno spremljanje novorojenca po rojstvu.

Dojenje

Zolpidem prehaja v materino mleko v majhnih količinah. Doječe matere zato ne smejo uporabljati zolpidema.

Plodnost

Peroralna uporaba zolpidema v odmerkih 4, 20 in 100 mg/kg oziroma odmerkov, ki so bili – preračunano na mg/m^2 – 5-krat, 24-krat in 120-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za človeka in ki so jih podgane prejemale pred parjenjem in med njim, samice pa še do 25. dneva po skotitvi mladičev, je povzročila neredne cikle gonjenja (estrusa) in podaljšane predkoitalne intervale, ni pa povzročila zmanjšanja plodnosti. Učinkov na druge parametre plodnosti niso opazili. Odmerek brez opaženega učinka je bil odmerek 20 mg/kg/dan (približno 24-krat večji odmerek kot največji priporočen odmerek za človeka, preračunano na mg/m^2).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Edluar ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Voznike vozil in upravljalce strojev je treba opozoriti, da (tako kot pri drugih hipnotikih) obstaja 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 v spanju".

Poleg tega sočasna uporaba zolpidema z alkoholom in drugimi zaviralci CŽS 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

Neželeni učinki so navedeni v spodnji tabeli po naslednjem dogovoru:

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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki zolpidema so dokazano odvisni od odmerka, kar še posebej velja za določene neželene učinke na CŽS. Teoretično bi morali biti manjši, če se zolpidem vzame neposredno pred spanjem.

Pogosto se pojavljajo pri starejših bolnikih.

Organski sistemi	<i>Pogostnost</i>				
	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih in spodnjih dihal				
Bolezni imunskega sistema					angionevrotični edem
Presnovne in prehranske motnje		izguba apetita			
Psihiatrične motnje	halucinacije, agitacija, nočne more, občutki otopelosti, depresija (glejte poglavje 4.4)	zmedenost, razdražljivost, nemir, agresivnost, somnambulizem (glejte poglavje 4.4 'Somnambulizem in podobna vedenja'), motorični dogodki med spanjem (npr. hoja v spanju (glejte poglavje 4.4)), evforično razpoloženje	motnje libida		blodnje, jeza, psihoze, nenormalno vedenje, odvisnost (po prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi ali povratni učinki), delirij (glejte poglavje 4.4). Večina psihiatričnih neželenih učinkov je povezanih s paradoksnimi reakcijami.
Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol, omotica, poslabšanje nespečnosti, kognitivne motnje kot so anterogradna amnezija: (učinki amnezije so lahko povezani z neprimernim vedenjem) zaspanost naslednji dan	ataksija, parestezija, tremor, zmanjšana budnost, motnje govora	zmanjšana stopnja zavesti		
Očesne bolezni	dvojni vid	zamegljen vid	okvara vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica				
Bolezni dihal,				respiratorna	

prsnega koša in mediastinalnega prostora				depresija (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni prebavil	diareja, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu				
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povišanje ravni jetrnih encimov	hepatocelularna, holestatska ali mešana okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4)		
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije	izpuščaj, pruritus, hiperhidroza	urtikarija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	mišična šibkost, artralgijska, mialgijska, mišični krči, bolečine v vratu			
Splošne težave	utrujenost		paradokсне reakcije, motnje pri hoji, padci (predvsem pri starejših bolnikih in kadar se zolpidem ne jemlje v skladu s predpisanimi priporočili) (glejte poglavje 4.4)		toleranca na zdravilo

Amnezija

Anterogradna amnezija se lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih, tveganje narašča pri večjih odmerkih. Za zmanjšanje tveganja mora bolnik poskrbeti, da bo lahko neprekinjeno spal 8 ur. Učinki amnezije so lahko povezani z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.4).

Depresija

Med uporabo benzodiazepinov ali njim podobnih učinkovin se lahko izrazi predhodno obstoječa depresija (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične in 'paradokсне' reakcije

Reakcije kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, bes, nočne more, poslabšanje nespečnosti, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni učinki na vedenje se lahko pojavijo med uporabo benzodiazepinov in njim podobnih učinkovin. Verjetnost pojava takšnih reakcij je večja pri starejših (glejte poglavje 4.4).

Odvisnost

Uporaba (celo v terapevtskih odmerkih) lahko vodi v fizično odvisnost: prenehanje zdravljenja ima lahko za posledico odtegnitvene ali povratne dogodke (glejte poglavje 4.4).

Lahko se pojavi psihična odvisnost. Poročali so tudi o primerih multiple odvisnosti.

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

Simptomi

Poročila o prevelikem odmerjanju zolpidema samega ali z drugimi zaviralci CŽS (vključno z uživanjem alkohola) omenjajo različne stopnje zmanjšane zavesti, od dremavosti do kome, ter smrtne izide.

Posamezniki so si popolnoma opomogli od prevelikega odmerjanja do 400 mg zolpidema, 40-kratnika priporočenega odmerka.

Zdravljenje

Uporabiti je treba splošne simptomatske in podporne ukrepe. Če je primerno, naj se opravi takojšnje izpiranje želodca. Po potrebi naj se intravensko dovajajo tekočine. Če izpiranje želodca ni smiselno, se lahko bolniku aplicira aktivno oglje za zmanjšanje absorpcije. Razmisliti je treba o spremljanju dihalne in kardiovaskularne funkcije na oddelku intenzivne nege. Uporaba sedativov ni dovoljena, niti v primeru, če se pojavi vznemirjenost.

Ob pojavu resnih simptomov se lahko uporabi flumazenil. Aplikacija flumazenila lahko prispeva k pojavu nevroloških simptomov (konvulzij). Razmisliti je treba o spremljanju dihalne in srčnožilne funkcije.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila se je treba zavedati, da obstaja možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

Zaradi velikega porazdelitvenega volumna in vezave zolpidema na beljakovine hemodializa in prisilna diureza nista učinkovita ukrepa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipnotiki in sedativi, benzodiazepinom sorodna zdravila

Oznaka ATC: N05CF02

Zolpidem je imidazopiridin, ki se selektivno veže na omega-1 receptorje, ki vsebujejo alfa-1 podenoto GABA-A receptorskega kompleksa.

Benzodiazepini se neselektivno vežejo na vse tri omega receptorje, toda zolpidem se preferentno veže na omega-1 receptor. Modulacija kanalčka za kloridne ione preko tega receptorja povzroči specifične

sedativne učinke zolpidema. Selektivna vezava zolpidema na omega-1 receptorje lahko pojasni navidezno odsotnost mišične relaksacije in antikonvulzivnih učinkov pri živalih pri hipnotičnih odmerkih zolpidema. Ta učinek se normalno pojavi pri benzodiazepinih, ki niso selektivni za omega-1 receptorje.

Vzdrževanje globokega spanca (stopnji 3 in 4 – spanec s počasnimi valovi) pri ljudeh se prav tako lahko pojasni s selektivno vezavo zolpidema na omega-1.

Eksperimentalne študije so pokazale, da ima sedativne učinke pri manjših odmerkih, kot so tisti, ki so potrebni za antikonvulzivne, mišičnorelaksantne ali anksiolitične učinke. Te učinke se lahko nevtralizira s flumazenilom, benzodiazepinskim antagonistom.

Zolpidem je bil dokazano učinkovit pri kratkotrajnem zdravljenju nespečnosti, za katero je značilna težava zaspati.

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 manjši, 5 mg odmerek.

Na splošno so 10 mg podjezične tablete zolpidema, v primerjavi z običajnimi 10 mg tabletami, skrajšale latenco do trajajočega spanja za približno deset minut.

Zolpidem spodbuja tudi vzdrževanje spanja. Razlik med parametri učinkovitosti vzdrževanja spanja (budnost po začetku spanja in celokupno trajanje spanja) med podjezičnimi in običajnimi peroralnimi tabletami niso opazili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zolpidema pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. Randomizirana, s placebom kontrolirana študija pri 201 otrocih, starih od 6 do 17 let, z nespečnostjo, ki je povezana z motnjo aktivnosti in pozornosti (ADHD - *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), ni pokazala učinkovitosti zolpidema v odmerku 0,25 mg/kg/dan (z največ 10 mg/dan) v primerjavi s placebom. Psihiatrične motnje in bolezni živčevja so obsegale najpogostejše, zaradi zdravljenja nastale neželene dogodke, ki so jih opazili pri zolpidemu v primerjavi s placebom, ter so vključevali omotičnost (23,5 % v primerjavi z 1,5 %), glavobol (12,5 % v primerjavi z 9,2 %), in halucinacije (7,4 % v primerjavi z 0 %) (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zolpidem se hitro absorbira in ima tudi hiter začetek hipnotičnega učinka. Biološka uporabnost po peroralni aplikaciji je 70 %, kar kaže na linearno kinetiko v terapevtskem razponu odmerkov. Terapevtska raven v plazmi je med 80 in 200 ng/ml. Zdravilo Edluar podjezične tablete doseže največjo koncentracijo v plazmi 0,25 do 3 ure po zaužitju. Mediana časa do C_{max} je bila v primerjavi s konvencionalno formulacijo tablete podobna. Vendar pa so bile zgodnje plazemske koncentracije po 5 - 15 minutah večje pri zdravilu Edluar.

Povprečni vrednosti AUC in C_{max} sta se zmanjšali za 12 % oz. 34 %, medtem ko se je mediana t_{max} podaljšala iz 1,0 na 1,75 ure, če je bilo zdravilo Edluar zaužito po obroku z veliko maščobami. Razpolovni čas je ostal nespremenjen (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Volumen porazdelitve pri odraslih je 0,54 l/kg in se pri starejših bolnikih zmanjša na 0,34 l/kg.

Na beljakovine se veže 92 % zolpidema. Pri prvem prehodu skozi jetra se ga presnovi do približno 35 %. Dokazali so, da večkratni odmerki ne spreminjajo vezave beljakovin, kar kaže na odsotnost tekmovanja zolpidema in njegovih presnovkov za ista vezavna mesta.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja je kratek. Srednji razpolovni čas izločanja zolpidema po zaužitju zdravila Edluar je bil 2,85 ur (5 mg) in 2,65 ur (10 mg). Zdravilo deluje do 6 ur.

Vsi presnovki so farmakološko neaktivni in se izločijo s sečem (56 %) in blatom (37 %).

V raziskavah so ugotovili, da zolpidema ne moremo odstraniti z dializo.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki na dializi, so opazili zmerno zmanjšanje očistka. Na druge farmakokinetične parametre ni vpliva.

Pri starejših bolnikih in pri bolnikih z okvaro jeter je biološka razpoložljivost zolpidema povečana. Očistek je zmanjšan in razpolovni čas izločanja je podaljšan (približno 10 ur).

Ker je koncentracija zolpidema v plazmi pri starejših in pri bolnikih z okvaro jeter večja kot normalno, je odmerek pri teh skupinah bolnikov morda potrebno prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pri bolnikih s cirozo jeter poročajo o 5-kratnem povečanju AUC in 3-kratnem podaljšanju razpolovnega časa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
silicizirana mikrokristalna celuloza (mešanica mikrokristalne celuloze in brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat
natrijev saharinat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 in 150 podjezičnih tablet v aluminij/aluminij pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00526/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.01.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 06.02.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2023