

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

PERLUNA 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg zolpidemijevega tartrata, kar ustreza 8,038 mg zolpidema.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 47,55 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zolpidem je **pri odraslih** indiciran za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti v primerih, kadar nespečnost bolnika izčrpava ali mu povzroča hudo stisko.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Zdravljenje naj bo karseda kratko. Običajno zdravljenje traja od nekaj dni do dveh tednov, vendar največ do štiri tedne, vključno s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Postopno zmanjševanje odmerka mora biti prilagojeno posameznemu bolniku.

V nekaterih primerih mora zdravljenje trajati dlje od najdaljšega priporočenega obdobja, a se naj ne bi podaljšalo brez ponovne ocene bolnikovega zdravstvenega stanja.

##### Odrasli:

Zdravilo je treba vzeti v enem zaužitju 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 še učinkovit dnevni odmerek zolpidema, ki ne sme preseči 10 mg.

##### Starejši:

Za starejše ali oslabele bolnike, ki so lahko še posebej občutljivi za učinke zolpidemijevega tartrata, je zato priporočeni odmerek 5 mg. Teh priporočenih odmerkov se ne sme prekoračiti.

##### Okvara jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter, ki ne izločijo zdravila tako hitro kot drugi bolniki, je priporočeni odmerek 5 mg. Ta odmerek povečajte do 10 mg le, če je klinični odziv nezadosten in bolnik zdravilo dobro

prenaša. Zolpidem se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, saj lahko prispeva k encefalopatiji (glejte poglavje 4.3).

Pri nobenem bolniku skupni odmerek zolpidemijevega tartrata ne sme biti večji od 10 mg.

#### Pediatrična populacija

Zolpidema ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ni na voljo podatkov, ki bi podpirali uporabo pri tej starostni skupini. Razpoložljivi podatki iz kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom, so predstavljeni v poglavju 5.1.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo naj bolnik zaužije s tekočino tik pred odhodom v posteljo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- miastenija gravis
- huda respiratorna depresija
- obstruktivna apneja v spanju
- huda insuficienca jeter
- v odsotnosti podatkov zolpidema ne bi smeli predpisovati otrokom in psihotičnim bolnikom

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Kadar je mogoče, je treba ugotoviti vzrok nespečnosti. Preden se bolniku predpiše uspavalno, je treba najprej zdraviti osnovno motnjo. Če ima bolnik po 7- do 14-dnevnem zdravljenju še vedno težave z nespečnostjo, je lahko to znak osnovne duševne ali telesne bolezni, ki potrebuje ustrezno obravnavo.

Splošni podatki o učinkih, opaženih po uporabi benzodiazepinov ali ostalih uspaval, ki jih mora upoštevati zdravnik ob predpisovanju zdravil, so podani v nadaljevanju.

#### Psihomotorična prizadetost naslednji dan

Tako kot druga sedativna/hipnotična zdravila ima zolpidemijev tartrat depresivne učinke na osrednji živčni sistem. 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),
- je uporabljen večji odmerek od priporočenega,
- je zolpidem uporabljen sočasno z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema ali drugimi zdravili, ki povečajo koncentracijo zolpidema v krvi, ali z alkoholom ali s prepovedanimi drogami (glejte poglavje 4.5).

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

#### Toleranca

Pri kratkodelujočih benzodiazepinih in njim podobnih učinkovinah lahko po večkratnem odmerjanju v obdobju nekaj tednov opazimo nekoliko zmanjšano učinkovitost zdravila, kar zadeva uspavalne učinke.

#### Odvisnost

Zdravljenje z benzodiazepini in njim podobnimi učinkovinami lahko vodi v razvoj fizične in psihične odvisnosti od teh zdravil. Tveganje za odvisnost se poveča z večjimi odmerki in trajanjem zdravljenja, večje pa je tudi pri bolnikih z duševnimi boleznimi in/ali zlorabo alkohola ali drog v anamnezi.

Med prejetjem hipnotikov morajo biti ti bolniki pod skrbnim nadzorom.

Po nastopu fizične odvisnosti nagla ukinitve zdravljenja povzroči odtegnitvene simptome. Ti lahko vključujejo glavobol, bolečine v mišicah, hudo anksioznost in napetost, nemir, zmedenost ter razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuza, otrplost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost za svetlobo, hrup in telesni dotik, halucinacije ali epileptični napadi.

#### Povratna nespečnost

Ob ukinitvi uspevala se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se simptomi, zaradi katerih je bilo zdravljenje z benzodiazepini in njim podobnimi učinkovinami uvedeno, ponovno pojavijo v okrepljeni obliki. Možne so tudi druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo in nemir.

Pomembno je, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka, s čimer se zmanjša anksioznost ob morebitnem pojavu navedenih simptomov ob prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Pri kratkodelujočih benzodiazepinih in njim podobnih učinkovinah se lahko odtegnitveni simptomi pojavijo že v obdobju odmerjanja (med odmerki), še zlasti pri velikih odmerkih.

Znano je, da je tveganje za odtegnitvene simptome/povratni učinek večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, zato se priporoča postopno zmanjševanje odmerka.

#### Amnezija

Benzodiazepini ali njim podobne učinkovine lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Ta motnja se običajno 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 "paradoksne" reakcije

Pri zdravljenju z benzodiazepini in njim podobnimi učinkovinami se pojavljajo reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, jeza, nočne more, halucinacije, psihoze, somnambulizem, neprimerno vedenje in izrazita nespečnost ter drugi neželeni učinki, povezani z vedenjem. V primeru navedenih težav je treba zdravljenje prekiniti. Te reakcije so pogostejše pri starejših bolnikih.

#### Somnambulizem in z njim povezana vedenja

Pri bolnikih, ki so jemali zolpidem in niso bili povsem budni, so poročali o hoji v spanju in drugih z njo povezanih vedenjih, kot je "vožnja v spanju", pripravljanje in uživanje hrane, telefonski pogovori ali spolni odnosi z amnezijo o zadevnem dogodku. Kaže, da sočasno uživanje alkohola oziroma jemanje zaviralcev osrednjega živčnega sistema (CNS) in zolpidema poveča tveganje za omenjena vedenja, enako pa velja tudi za odmerke zolpidema, ki so večji od največjega priporočenega odmerka. Pri bolnikih, ki poročajo o takih težavah (**na primer vožnja med spanjem**), je zaradi tveganja za **bolnika in druge** treba temeljito razmisliti o ukinitvi zolpidema (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Hude poškodbe

Zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko zolpidem povzroči zaspanost in zmanjšano stopnjo zavesti, kar lahko povzroči padce in posledično hude poškodbe.

#### Posebne skupine bolnikov

Starejši ali oslabei bolniki naj prejmejo manjši odmerek: glejte priporočeno odmerjanje (poglavje 4.2).

Zaradi miorelaksantnega učinka obstaja tveganje za padce in posledično zlome kolkov, predvsem pri starejših bolnikih, ko ponoči vstajajo.

### Bolniki z insuficienco ledvic (glejte poglavje 5.2)

Čeprav prilagoditev odmerka ni potrebna, se vseeno priporoča previdnost.

### Bolniki s kronično respiratorno insuficienco

Pri predpisovanju zolpidemijevega tartrata je potrebna previdnost, saj je znano, da benzodiazepini zavirajo dihanje. Upoštevati je treba tudi, da sta anksioznost in agitacija znani kot znaka dekompenzirane respiratorne insuficience.

### Bolniki s hudo okvaro jeter

Benzodiazepini in njim podobne učinkovine niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro jeter, ker lahko povzročijo encefalopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

### Uporaba pri psihotičnih bolnikih

Primarno zdravljenje z benzodiazepini in njim podobnimi učinkovinami ni priporočeno.

### Uporaba pri depresiji

Tako kot druga sedativna/hipnotična zdravila je treba zolpidemijev tartrat uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo simptome depresije. Prisotna je lahko tudi nagnjenost k samomoru. Zaradi možnosti namernega zaužitja prevelikega odmerka je treba takim bolnikom predpisati najmanjšo možno količino zdravila. Med uporabo zolpidemijevega tartrata se lahko razkrije že obstoječa depresija. Ker je nespečnost lahko simptom depresije, je treba bolnika ponovno oceniti, če nespečnost vztraja.

Splošne informacije, ki se nanašajo na učinke, opažene po uporabi benzodiazepinov in drugih hipnotičnih učinkovin, ki jih mora pri predpisovanju upoštevati zdravnik, so opisane spodaj.

### Tveganje pri sočasni uporabi opioidov

Sočasna uporaba zolpidema in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je zolpidem, z opioidi rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče.

Pri odločitvi za predpis zolpidema 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 za znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihovo okolico, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

### Uporaba pri bolnikih z zlorabo drog ali alkohola v anamnezi

Pri bolnikih z zlorabo alkohola ali drog v anamnezi se smejo benzodiazepini in njim podobne učinkovine uporabljati le skrajno previdno. Take bolnike je treba med prejemanjem zolpidemijevega tartrata **ali katerega koli drugega hipnotika** skrbno nadzorovati, ker so izpostavljeni tveganju za razvoj fizične in psihične odvisnosti.

**To zdravilo vsebuje laktozo.** Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med jemanjem tega zdravila uživanje alkohola ni priporočeno. Pri uporabi tega zdravila v kombinaciji z alkoholom se lahko okrepi sedativni učinek. To vpliva na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### Upoštevajte

### Kombinacija z zaviralci osrednjega živčnega sistema

Depresivni učinek na osrednji živčni sistem 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 z bupropionom, dezipraminom, fluoksetinom, sertralinom in venlafaksinom. Sočasna uporaba fluvoksamina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi in zato ni priporočljiva.

Pri uporabi narkotičnih analgetikov lahko pride tudi do povečane evforije, kar poveča psihično odvisnost.

### Opioidi

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, kot je zolpidem, z opioidi poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci in induktorji CYP450

Snovi, ki zavirajo nekatere jetrne encime (posebej družino citokroma P450), lahko povečajo aktivnost benzodiazepinov in benzodiazepinom podobnih učinkovin.

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

Zolpidemijev tartrat se presnavlja z nekaterimi encimi družine citokroma P450. Glavni encim je CYP3A4 s prispevkom CYP1A2. Snovi, ki zavirajo jetrne encime, predvsem CYP3A4 (npr. azolni antimikotiki, makrolidni antibiotiki in sok grenivke), lahko povečajo plazemske koncentracije in okrepijo delovanje zolpidemijevega tartrata. Farmakodinamični učinek zolpidemijevega tartrata se zmanjša, ko se uporablja sočasno z induktorji encima CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka. Rifampicin inducira presnovo zolpidemijevega tartrata, kar povzroči približno 60-odstotno zmanjšanje največjih plazemskih koncentracij ter morebitno zmanjšano učinkovitost. Podobni učinki se lahko pričakujejo tudi pri drugih močnih induktorjih encimov P450 (npr. karbamazepinu in fenitoinu). Pokazalo se je, da ima šentjanževka farmakokinetično interakcijo z zolpidemom. Povprečni  $C_{max}$  in AUC sta se zmanjšala (za 33,7 % in 30,0 %) za zolpidem, uporabljen sočasno s šentjanževko, v primerjavi z zolpidemom, uporabljenim samostojno. Sočasna uporaba šentjanževke lahko zmanjša koncentracije zolpidema v krvi, zato se sočasna uporaba ne priporoča.

Vendar ob sočasni uporabi zolpidemijevega tartrata in itrakonazola (zaviralca CYP3A4) farmakokinetični in farmakodinamični učinki niso bistveno drugačni. Klinični pomen teh podatkov ni znan.

V primerjavi z uporabo zolpidemijevega tartrata in placeba se je pri sočasni uporabi zolpidemijevega tartrata in ketokonazola (200 mg dvakrat dnevno), ki je močan zaviralec CYP3A4, podaljšal razpolovni čas izločanja zolpidemijevega tartrata, povečala skupna vrednost AUC in zmanjšal navidezni peroralni očistek. Skupna vrednost AUC za zolpidemijev tartrat se je pri sočasni uporabi ketokonazola rahlo povečala. Povečanje je bilo 1,83-kratno v primerjavi s samostojno uporabo zolpidemijevega tartrata. Rutinska prilagoditev odmerka zolpidemijevega tartrata ni potrebna, vendar je treba bolnika obvestiti o možnosti okrepitve sedativnega učinka ob sočasni uporabi zolpidemijevega tartrata in ketokonazola.

Ker ima CYP3A4 pomembno vlogo pri presnovi zolpidemijevega tartrata, je treba razmisliti o morebitnih interakcijah z zdravili, ki so substrati ali induktorji CYP3A4.

### Druga zdravila

Med uporabo zolpidema z varfarinom, digoksinom ali ranitidinom niso opazili pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za oceno varnosti uporabe zolpidemijevega tartrata med nosečnostjo ni na voljo dovolj podatkov.

Čeprav študije na živalih niso pokazale teratogenih ali embriotoksičnih učinkov, varnost med nosečnostjo pri ljudeh še ni bila potrjena.

Tako kot pri vseh zdravilih, se je treba uporabi zolpidemijevega tartrata v nosečnosti izogibati, zlasti v prvem trimesečju.

Če je zdravilo predpisano ženski v rodni dobi, jo je treba opozoriti, naj se posvetuje s svojim zdravnikom glede ukinitve tega zdravila, če namerava zanositi ali sumi, da je noseča.

Če nosečnica zaradi utemeljenih zdravstvenih razlogov v pozni fazi nosečnosti ali med porodom prejema zolpidemijev tartrat, se lahko pri novorojenčku pojavi hipotermija, hipotonija in zmerna respiratorna depresija, kar so pričakovani učinki farmakološkega delovanja zdravila. Poročali so o primerih hude respiratorne depresije pri novorojenčkih, ko se je zolpidemijev tartrat uporabljal z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema ob koncu nosečnosti.

Pri dojenčkih mater, ki so v poznejših fazah nosečnosti dolgotrajno uživale benzodiazepine ali njim podobne učinkovine, je v postnatalnem obdobju možen pojav odtegnitvenih simptomov, ki so posledica fizične odvisnosti.

### Dojenje

Zolpidemijev tartrat v majhnih količinah prehaja v materino mleko. Zato naj se zolpidemijev tartrat ne uporablja med dojenjem, saj učinki na dojenčka niso bili raziskani.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo PERLUNA 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 "speča vožnja".

Poleg tega sočasna uporaba zolpidema z alkoholom in drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema 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**

Spodnji podatki o pogostnosti so osnova za oceno 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 pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Ugotovljeno je bilo, da so neželeni učinki zolpidemijevega tartrata odvisni od odmerka, kar še posebej velja za določene neželene učinke na osrednji živčni sistem in prebavila.

Ti učinki naj bi bili povezani z občutljivostjo posameznega bolnika in se pojavijo pogosteje v prvi uri po zaužitju zdravila, če bolnik ne leže ali ne zaspi takoj (glejte poglavje 4.2). Prav tako se pogosteje pojavljajo pri starejših bolnikih.

#### *Bolezni imunskega sistema*

Neznana pogostnost: angionevrotični edem

#### *Psihiatrične motnje*

Pogosti: halucinacije, agitacija, nočne more, depresija (glejte poglavje 4.4)

Občasni: stanje zmedenosti, razdražljivost, nemir, agresivnost, somnambulizem (glejte poglavje 4.4), evforično razpoloženje

Redki: motnje libida

Zelo redki: blodnje, odvisnost (odtegnitveni simptomi ali morebitni povratni učinki po prekinitvi zdravljenja)

Neznana pogostnost: jeza, psihoza, neobičajno vedenje

Večinoma so ti neželeni psihiatrični učinki povezani s paradoksnimi reakcijami.

#### *Bolezni živčevja*

Pogosti: somnolenca, glavobol, omotica, poslabšanje nespečnosti, kognitivne motnje, kot so anterogradna amnezija (amnestični učinki so lahko povezani z neprimernim vedenjem)

Občasni: parestezija, tremor, motnja pozornosti, motnja govora

Redki: zmanjšana stopnja zavesti

#### *Očesne bolezni*

Občasni: dvojni vid, zamegljen vid

Zelo redki: okvara vida

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: respiratorna depresija (glejte poglavje 4.4)

#### *Bolezni prebavil*

Pogosti: diareja, navzea, bruhanje, trebušna bolečina

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Občasni: povišanje ravni jetrnih encimov

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Občasni: motnja apetita

#### *Bolezni kože in podkožja*

Občasni: izpuščaji, pruritus, hiperhidroza

Redki: urtikarija

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Pogosti: bolečina v hrbtu

Občasni: mialgija, mišični krči, mišična šibkost

### *Infekcijske in parazitske bolezni*

Pogosti: okužba zgornjega respiratornega trakta, okužba spodnjega respiratornega trakta

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti: utrujenost

Redki: motnje pri hoji, padci (predvsem pri starejših bolnikih in kadar se zolpidem ne jemlje v skladu s predpisanimi priporočili) (glejte poglavje 4.4)

Neznana pogostnost: 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**

### Znaki in simptomi

Poročila o prevelikem odmerjanju zolpidemijevega tartrata samega ali z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (vključno z alkoholom) omenjajo različne stopnje motenj zavesti, od somnolence do blage kome in bolj hudo simptomatologijo, vključno s smrtnim izidom. Poleg tega se lahko pojavijo tudi motnje vida, distonija, ataksija in paradokсне reakcije (nemir, halucinacije).

Posamezniki so si popolnoma opomogli od prevelikih odmerkov, ki so segali do 400 mg zolpidemijevega tartrata, 40-kratnika priporočenega odmerka.

### Zdravljenje

Priporočeni so splošni simptomatski in podporni ukrepi. Če je primerno, naj se opravi takojšnje izpiranje želodca. Po potrebi naj se intravensko dovajajo tekočine. Če izpiranje želodca ni smiselno, se priporoča dajanje aktivnega oglja z namenom zmanjšanja absorpcije zdravilne učinkovine. Priporoča se tudi spremljanje dihalne in srčno-žilne funkcije. Vzdržati se je potrebno uporabi sedativnih zdravil, četudi se pojavi vznemirjenost.

Ob pojavu resnih simptomov se lahko uporabi tudi flumazenil. Poročali so, da ima flumazenil razpolovni čas izločanja približno 40 do 80 minut. Zaradi tega kratkega trajanja delovanja je treba bolnike skrbno spremljati. Morda bodo potrebni nadaljnji odmerki flumazenila. Vendar pa lahko uporaba flumazenila prispeva k pojavu nevroloških simptomov (konvulzije).

V primeru prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba pri zdravljenju upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

Zaradi velikega porazdelitvenega volumna in vezave zolpidemijevega tartrata na beljakovine hemodializa in prisilna diureza nista učinkovita ukrepa. Študije hemodialize pri bolnikih z odpovedjo ledvic, ki so prejemale terapevtske odmerke, so pokazale, da se zolpidemijev tartrat z dializo ne odstrani.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipnotiki in sedativi; Benzodiazepinom sorodna zdravila, oznaka ATC: N05CF02

Zolpidemijev tartrat je imidazopiridin, ki se prednostno veže na podtip omega-1 receptorja (znan tudi kot podtip benzodiazepina-1), ki ustreza receptorjem GABA-A, ki vsebujejo podenoto alfa-1, medtem ko se benzodiazepini neselektivno vežejo tako na omega-1 kot omega-2 podtip. Modulacija kloridnega anionskega kanala preko tega receptorja povzroči specifične sedativne učinke, ki jih kaže zolpidemijev tartrat. Ti učinki se obrnejo z antagonistom benzodiazepinov flumazenilom.

Pri živalih: selektivna vezava zolpidemijevega tartrata na omega-1 receptorje lahko pojasni navidezno odsotnost miorelaksantnih in antikonvulzivnih učinkov s hipnotičnimi odmerki pri živalih, ki jih navadno povzročijo benzodiazepini, ki niso selektivni za omega-1 mesta.

Pri ljudeh: zolpidemijev tartrat zmanjšuje latenco spanja in število prebujanj in povečuje trajanje in kvaliteto spanja. Ti učinki so povezani z značilnim EEG profilom, ki se razlikuje od benzodiazepinovega. V študijah, ki so merile deleže časa v vsaki fazi spanja, se je pokazalo, da zolpidemijev tartrat ohranja faze spanja. Pri priporočenem odmerku zolpidemijev tartrat nima vpliva na paradoksalno trajanje spanja (REM). Ohranjanje globokega spanja (fazi 3 in 4 – spanje počasnih valov) je mogoče razložiti s selektivno omega-1 vezavo zolpidemijevega tartrata. Vsi ugotovljeni učinki zolpidemijevega tartrata so obrnljivi z antagonistom benzodiazepinov flumazenilom.

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, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 201 otroku v starosti 6–17 let z nespečnostjo, povezano z motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD), v primerjavi s placebom niso uspeli dokazati učinkovitosti zolpidema v odmerku 0,25 mg/kg/dan (z največjim odmerkom 10 mg/dan). Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, ki so se najpogosteje pojavljali in ki so jih opazili pri zolpidemu v primerjavi s placebom, so bili psihiatrične motnje in bolezn živčevja, in so vključevali omotico (23,5 % v primerjavi z 1,5 %), glavobol (12,5 % v primerjavi z 9,2 %) in halucinacije (7,4 % v primerjavi z 0 %) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Zolpidem se hitro absorbira in doseže hipnotični učinek.

Biološka uporabnost po peroralni uporabi znaša 70 %. To kaže na linearno kinetiko v terapevtskem razponu odmerkov. Terapevtska raven v plazmi je med 80 in 200 ng/ml. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 0,5 do 3 ure po uporabi.

#### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen pri odraslih znaša  $0,54 \pm 0,02$  l/kg, pri ostarelih bolnikih pa se zmanjša na  $0,34 \pm 0,05$  l/kg.

Vezava na beljakovine je  $92,5 \% \pm 0,1 \%$ . Pri prvem prehodu skozi jetra je presnova približno 35 %. Dokazali so, da večkratni odmerki ne spremenijo vezave na beljakovine, kar kaže na to, da zolpidemijev tartrat in njegovi presnovki ne tekmujejo za ista vezavna mesta.

#### Biotransformacija

Zolpidemijev tartrat se presnavlja z nekaterimi jetrnimi encimi družine citokroma P450. Glavni encim je CYP3A4 s prispevkom CYP1A2. Ker ima CYP3A4 pomembno vlogo pri presnovi zolpidemijevega tartrata, je treba razmisliti o morebitnih interakcijah z zdravili, ki so substrati ali induktorji CYP3A4.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja je kratek, povprečno 2,4 ure ( $\pm 0,2$  uri), trajanje delovanja pa je do 6 ur. Vsi presnovki so farmakološko neaktivni ter se izločijo z urinom (56 %) in blatom (37 %).

V raziskavah so ugotovili, da zolpidemijevega tartrata ni mogoče odstraniti z dializo.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Pri bolnikih z insuficienco ledvic so opazili zmerno zmanjšan očistek (neodvisno od morebitne dialize). Ostali farmakokinetični parametri se ne spremenijo.

Plazemske koncentracije pri starejših osebah in tistih z okvaro jeter so povečane.

Pri starejših bolnikih so opazili zmanjšan očistek. Pri skupini bolnikov, starih od 81 do 95 let, se je največja plazemska koncentracija povečala za približno 80 %, brez občutne spremembe razpolovnega časa izločanja. Pri bolnikih s cirozo jeter so poročali o 5-kratnem povečanju vrednosti AUC in 3-kratnem podaljšanju razpolovnega časa.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Upočasnen razvoj ploda in toksične učinke na plod so pri podganah in kuncih opazili le pri odmerkih, znatno večjih od največjega priporočenega odmerka za človeka. Ni dokazov o teratogenem potencialu.

#### Plodnost:

V študiji reproduktivne toksičnosti pri podganah niso ugotovili vpliva na plodnost pri samcih ali samicah po dnevni peroralni odmerki od 4 do 100 mg glavne sestavine/kg ali pri odmerkih, ki so od 5- do 130-krat večji od priporočenega odmerka za človeka v mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
hipromeloza  
magnezijev stearat  
Opadry Y-1-7000, bel, ki vsebuje:  
hipromelozo

makrogol 400  
titanov dioksid (E 171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih oмотih (prozorni PVC/aluminij).  
Velikost pakiranja: 10, 20 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/12/01251/003-005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. 3. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 7. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 10. 2018