

1. IME ZDRAVILA

Zolsana 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg zolpidemijevega tartrata.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje:

laktoza	85,88 mg
natrij	0,11 mg - 0,26 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so bele, ovalne, bikonveksne, z razdelilno zarezo na obeh straneh in oznako "ZIM" in "10" na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zolsana je indicirano za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti pri odraslih, kadar je nespečnost izčrpavajoča ali povzroča hudo stisko bolniku.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle je 10 mg (1 tableta) in ga je treba vzeti tik pred spanjem. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti dnevni odmerek zolpidema, ki ne sme preseči 10 mg.

Starejši bolniki

Za starejše ali oslabele bolnike, ki so lahko še posebej občutljivi za učinke zolpidema, je priporočeni odmerek 5 mg (½ tablete).

Bolniki z jetrno insuficienco

Za bolnike z zmanjšanim jetrnim delovanjem, ki zdravilo izločajo počasneje, je priporočeni odmerek 5 mg (½ tablete). Bolniki s hudo jetrno insuficienco zolpidema ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.3).

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. Ugotovitve s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so predstavljene v poglavju 5.1.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje mora biti čim krajše. Praviloma traja od nekaj dni do dveh tednov, največ štirih tednov, vključno s časom postopnega zmanjševanja odmerka, ki ga je treba prilagoditi posamezniku. V nekaterih primerih je zdravljenje potrebno podaljšati preko najdaljšega roka, vendar se to lahko izvrši le po ponovni oceni bolnikovega stanja.

Način uporabe

Zolsana filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Tablete naj bolnik zaužije z nekaj tekočine.

Zdravilo je treba vzeti v enem zaužitju in se ga v isti noči ne sme uporabiti ponovno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Zolsana je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hudi jetrni insuficienci,
- sindromu apneje med spanjem,
- miasteniji gravis,
- akutni in/ali hudi respiratorni insuficienci in
- anamnezi nenavadnega vedenja med spanjem po jemanju zolpidema; glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje mora biti čim krajše, ne sme pa, vključno s postopkom ukinjanja, presegati 4 tednov. Brez ponovne ocene bolnikovega stanja se zdravljenje preko teh rokov ne sme podaljšati. Ob začetku zdravljenja je bolnika koristno obvestiti o omejenosti trajanja zdravljenja.

Splošno

Preden se bolniku predpiše uspavalno, je potrebno ugotoviti in zdraviti vzrok nespečnosti. Če težave v 7 do 14 dneh zdravljenja ne odpravimo, je treba bolnikovo stanje ponovno oceniti, ker to lahko kaže na prisotnost primarne psihične ali fizične motnje.

V nadaljnjem besedilu so navedeni splošni podatki o učinkih, opaženih po dajanju benzodiazepinov ali drugih uspavalnih sredstev, ki jih mora zdravnik pri predpisovanju zdravila upoštevati.

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

Samomorilnost in depresija

Več epidemioloških študij kaže povečano pojavnost samomorov in poskusov 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.

Čeprav niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.5), je treba zolpidem, tako kot

druge hipnotike/sedative, uporabljati previdno pri bolnikih s simptomi depresije. Zaradi morebitne nagnjenosti k samomoru in zaradi možnosti namernega jemanja prevelikih odmerkov je treba tem bolnikom predpisati najmanjšo možno količino zdravila.

Med zdravljenjem s hipnotiki/sedativi kot je zolpidem se lahko pokaže dotlej prikrita depresija. Ker je lahko nespečnost simptom depresije, je potrebno ob vztrajni nespečnosti ponovno oceniti zdravljenje z zolpidemom.

Hipnotikov/sedativov, kot je zolpidem, se ne sme uporabljati brez ustreznega zdravljenja depresije ali anksioznosti, povezane z depresijo (pri takih bolnikih se poveča verjetnost samomorilnosti).

Tveganje pri sočasni uporabi z opiodi

Sočasna uporaba zdravila Zolsana in opiodov lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se sedativna zdravila, kot so benzodiazepini, ali sorodna zdravila, kot je zdravilo Zolsana, lahko sočasno predpisujejo z opiodi le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Zolsana predpiše sočasno z opiodi, 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).

Zloraba psihoaktivnih snovi ali alkohola

Pri bolnikih z zlorabo psihoaktivnih snovi ali alkohola v anamnezi je benzodiazepine in njim podobna zdravila treba uporabljati skrajno previdno. Kadar prejemajo zolpidem, jih je potrebno skrbno spremljati, saj obstaja tveganje za razvoj odvisnosti.

Toleranca

Uspavalni učinki kratkotrajno delujočih benzodiazepinov in njim podobnih zdravil se po večkratni nekajtedenski uporabi lahko zmanjšajo.

Odvisnost

Uporaba benzodiazepinov in njim podobnih zdravil lahko vodi do nastanka fizične in psihične odvisnosti. Tveganje za nastanek odvisnosti se veča z odmerkom in trajanjem zdravljenja, prav tako je večje pri bolnikih z zlorabo alkohola ali psihoaktivnih snovi v anamnezi. Ko se fizična odvisnost razvije, nenadni prekinitev zdravljenja spremljajo odtegnitveni simptomi. Ti se lahko kažejo kot glavoboli ali mišične bolečine, izjemna tesnoba in napetost, nemir, zmedenost, razdražljivost in nespečnost. V hudih primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, odrevenelost in mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni dotik, halucinacije ali epileptični napadi.

Povratna nespečnost

Po prenehanju jemanja se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se simptomi, zaradi katerih je bilo zdravljenje z benzodiazepinom in njim podobnim zdravilom uvedeno, ponovno pojavijo v okrepljeni obliki. Spremljajo ga lahko tudi druge reakcije, ki vključujejo spremembe razpoloženja, tesnobo in nemir. Pomembno je, da bolnika poučimo o možnosti tega pojava, ker je tako njegova tesnoba zaradi takšnih simptomov, če se pojavijo ob ukinitvi zdravila, minimalna. Obstajajo podatki, da se pri benzodiazepinih in njim podobnih zdravilih s kratkotrajnim delovanjem odtegnitveni simptomi lahko pokažejo že v okviru priporočenih odmerkov, še zlasti če so odmerki visoki. Ker je tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov oziroma povratnih pojavov večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, priporočamo postopno zmanjševanje odmerka.

Amnezija

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

Somnambulizem in podobna vedenja

Pri bolnikih, ki so zaužili zolpidem in niso bili povsem budni, so poročali o nenavadnem vedenju med spanjem, vključno s hojo v spanju in podobnimi nenavadnimi oblikami vedenja, kot so vožnja v spanju, pripravljanje in uživanje hrane, telefonski pogovori ali spolni odnosi, pri čemer se bolniki svojih dejanj niso spominjali. Ti dogodki se lahko pojavijo po prvem ali vsakem naslednjem odmerku zolpidema. Če se pri bolniku pojavi nenavno vedenje med spanjem, je treba takoj prenehati z zdravljenjem zaradi tveganja za bolnika in druge (glejte poglavje 4.3). Zdi se, da tveganje za takšno vedenje poveča sočasno uživanje alkohola in jemanje zaviralcev CZS, kot tudi uporaba zolpidema v odmerkih, ki presegajo največji priporočeni odmerek.

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Pri uporabi benzodiazepinov in njim podobnih zdravil lahko zasledimo naslednje paradokсне reakcije: nemir, razdražljivost, poslabšanje nespečnosti, agitacija, agresivnost, blodnje, napade besa, nočne more, halucinacije, psihoza, hoja v spanju, delirij in neprimerno vedenje. Pri starejših bolnikih je verjetnost teh pojavov večja. V primeru navedenih težav, je treba zdravljenje prekiniti.

Hude poškodbe

Uporaba zolpidema lahko privede do padcev in posledično do hudih poškodb.

Posebne skupine bolnikov

Starejši in oslabei bolniki

Previdnost je potrebna pri starejših in oslabeledih bolnikih. Ti morajo prejemati nižji odmerek (glejte poglavje 4.2). Pri starejših bolnikih svetujemo previdnost zaradi nevarnosti padcev, še posebej, če ponoči vstanejo.

Jetrna insuficienca

Pri bolnikih z jetrno insuficienco je treba upoštevati navodila za odmerjanje v poglavju 4.2. Zolpidem se ne sme uporabljati pri hudi jetrni insuficienci zaradi tveganja za encefalopatijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Ledvična insuficienca

Previdnost je potrebna pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, čeprav odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Respiratorna insuficienca

Previdnost je potrebna tudi pri predpisovanju zolpidema bolnikom s kronično respiratorno insuficienco, ker je bilo za benzodiazepine dokazano, da poslabšajo dihalno zmogljivost. Upoštevati je treba, da sta bili tesnoba ali razburjenje opisani kot znaka dekompenzirane respiratorne insuficience. Zolpidem se ne sme uporabljati pri akutni in /ali hudi respiratorni insuficienci (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih s psihotičnimi boleznimi

Benzodiazepini in njim podobna zdravila se ne priporočajo za primarno zdravljenje psihoz.

Bolniki s sindromom dolgega intervala QT

In vitro srčna elektrofiziološka študija je pokazala, da lahko zolpidem v zelo velikih koncentracijah in pri uporabi pluripotentnih matičnih celic zmanjša kalijeve tokove preko kanalov hERG. Možna posledica pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ni znana. Kot previdnostni ukrep je treba pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT natančno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zolpidemom.

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

Zdravilo Zolsana 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

Alkohol

Med zdravljenjem uživanje alkohola odsvetujemo, saj se sedativni učinek okrepi, če se zdravilo uporablja v omenjeni kombinaciji. To vpliva tudi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.7).

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.

Pri uporabi narkotičnih analgetikov lahko pride tudi do povečanja evforije, kar lahko vodi do psihične odvisnosti.

Opioidi

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

Zaviralci in induktorji CYP450

Zolpidem se presnavlja preko več jetrnih encimov citokroma P450. Glavni encim je CYP3A4, v manjši meri pa sodeluje tudi CYP1A2. Učinkovine, ki inducirajo izoencim CYP3A4 citokroma P450, lahko zmanjšajo hipnotični učinek zolpidema (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka). Rifampicin inducira presnavljanje zolpidema, posledica je približno 60 % zmanjšanje največje plazemske koncentracije ter verjetno zmanjšan učinek. Podobne učinke lahko pričakujemo tudi pri drugih močnih induktorjih jetrnih encimov.

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

Zaviralci CYP3A4 (azolni antimikotiki, makrolidni antibiotiki, sok grenivke) lahko povečajo učinek zolpidema, vendar pa se farmakokinetika in farmakodinamika zolpidema pri sočasni uporabi z itrakonazolom nista bistveno spremenili. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Sočasna uporaba zolpidema in ketokonazola (200 mg dvakrat na dan), močnega zaviralca CYP3A4, je podaljšala razpolovni čas izločanja zolpidema, povečala celotno AUC in zmanjšala očistek v primerjavi s sočasno uporabo zolpidema in placeba. Pri sočasnem dajanju zolpidema in ketokonazola je bila celotna AUC zolpidema rahlo povečana (za faktor 1,83) v primerjavi z dajanjem zolpidema samega. Na podlagi teh rezultatov se rutinsko prilagajanje odmerka zolpidema ne zdi potrebno, vendar pa je treba bolnike opozoriti, da lahko sočasna uporaba ketokonazola poveča sedativni učinek zolpidema.

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

Druga zdravila

Sočasna uporaba mišičnih relaksantov lahko povzroči povečan mišični relaksantni učinek, zlasti pri starejših bolnikih in pri večjih odmerkih (tveganje padcev).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zolpidema med nosečnostjo ni priporočljiva.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Zolpidem prehaja skozi posteljico.

Velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti), zbranih iz kohortnih študij, ni pokazala dokazov o pojavu malformacij po izpostavljenosti benzodiazepinom ali učinkovinam, podobnim benzodiazepinom, v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa so nekatere študije primerov in kontrol pokazale povečano pojavnost razcepljene ustnice ali neba, povezano z uporabo benzodiazepinov med nosečnostjo.

Po dajanju benzodiazepinov ali učinkovin, podobnih benzodiazepinom, v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti so opisani primeri zmanjšane gibanja plodu in variabilnosti srčne frekvence pri plodu. Dajanje zolpidema v pozni nosečnosti ali med porodom je bilo povezano z učinki na novorojenčka, kot so hipotermija, hipotonija, težave s hranjenjem (sindrom ohlapnega dojenčka) in depresija dihanja, zaradi farmakološkega delovanja zdravila. Poročali so o primerih hude respiratorne depresije pri novorojenčkih.

Poleg tega se je pri dojenčkih mater, ki so v pozni nosečnosti kronično jemale sedative/hipnotike, lahko razvila fizična odvisnost in lahko pri njih obstaja tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov v postnatalnem obdobju. Priporoča se ustrezno spremljanje novorojenčka v postnatalnem obdobju.

Ženske v rodni dobi je pri predpisovanju zdravila treba opozoriti, naj se v primeru nameravane zanositve ali suma na nosečnost posvetujejo s svojim zdravnikom o prekinitvi zdravljenja.

Dojenje

Zolpidem se izloča z materinim mlekom, zato ga doječim materam ne priporočamo.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zolsana močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja 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 "speče šofiranje".

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

Zdi se, da so neželeni učinki povezani z občutljivostjo posameznika in da se pojavljajo pogosteje v uri po zaužitju zdravila, če bolnik ne gre v posteljo ali ne zaspi takoj (glejte poglavje 4.2). Neželeni učinki zolpidema so dokazano odvisni od odmerka, kar še posebej velja za določene neželene učinke na centralni živčni sistem. Za zmanjšanje neželenih učinkov se zolpidem vzame neposredno pred spanjem oziroma v postelji. Neželeni učinki so pogostejši pri starejših.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zolpidemom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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).

Infekcijske in parazitske bolezni

- pogosto: okužba zgornjih dihal, okužba spodnjih dihal.

Bolezni imunskega sistema

- neznana pogostnost: angionevrotični edem.

Presnovne in prehranske motnje

- občasni: motnje apetita.

Psihiatrične motnje

- pogosti: halucinacije, agitacija, nočne more, depresija (glejte poglavje 4.4), otopelost, zmedenost,
- občasni: razdražljivost, nemir, agresivnost, somnambulizem (glejte poglavje 4.4), nenavadno vedenje med spanjem (glejte poglavje 4.4), evforično razpoloženje,
- redki: motnje libida,
- zelo redki: deluzije (blodnje), odvisnost (po prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi ali povratni učinki),
- neznana pogostnost: bes, nenormalno vedenje, delirij (glejte poglavje 4.4).

Večina psihiatričnih motenj je paradoksnih reakcij.

Bolezni živčevja

- pogosti: zaspanost naslednji dan, glavobol, omotica, vrtoglavica, poslabšanje nespečnosti, kognitivne motnje, kot je anterogradna amnezija (amnezija je lahko povezana z neprimernim vedenjem),
- občasni: parestezije, tremor, motnje pozornosti, motnje govora, ataksija.
- redki: zmanjšana stopnja zavesti.

Očesne bolezni

- pogosti: dvojni vid,
- občasni: zamegljen vid,
- redki: okvara vida.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- zelo redki: depresija dihanja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

- pogosti: navzea, driska, bruhanje, abdominalne bolečine.

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).

Bolezni kože in podkožja

- občasni: izpuščaj, pruritus, hiperhidroza, kožne alergijske reakcije,
- redki: urtikarija (koprivnica).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: bolečine v hrbtu,
- občasni: artralgiya, mialgiya, mišični krči, bolečine v vratu, mišična slabost.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogosti: utrujenost,
- redki: motnje pri hoji, tveganje za padce (predvsem pri starejših bolnikih in kadar se zolpidem ne jemlje v skladu s predpisanimi priporočili) (glejte poglavje 4.4)
- neznana pogostnost: toleranca na zdravilo.

Zgoraj naštetih neželenih učinkov nastopijo pretežno na začetku zdravljenja in ponavadi izginejo po večkratnem dajanju.

Amnezija

Anterogradna amnezija se lahko pojavi pri terapevtskih, a je tveganje večje pri velikih odmerkih. Učinki amnezije so lahko povezani z neprimernim obnašanjem.

Depresija

Predhodno obstoječa depresija se lahko pokaže med uporabo benzodiazepinov ali njim podobnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične in paradokсне reakcije

Reakcije kot so nemir, razburjenje, razdražljivost, agresivnost, blodnje, napadi besa, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni učinki na obnašanje se lahko pojavijo med uporabo benzodiazepinov in njim podobnih zdravil. Verjetnost pojava takšnih reakcij je večja pri starejših bolnikih.

Odvisnost

Uporaba (celo v terapevtskih odmerkih) lahko vodi v fizično odvisnost, prenehanje zdravljenja pa ima lahko za posledico odtegnitvene ali povratne simptome.

Lahko se pojavi psihična odvisnost. Poročali so o zlorabi pri osebah, nagnjenih k zlorabi psihoaktivnih učinkovin.

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

Pri prevelikem odmerjanju zolpidema samega so poročali o motnjah zavesti od zaspanosti do lažje kome. Posamezniki so popolnoma okrevali po zaužitju prevelikih odmerkov v višini do 400 mg

zolpidema, kar je 40-krat večji odmerek od priporočenega. Po uporabi prevelikega odmerka nekaterih depresorjev osrednjega živčevja, tudi zolpidema, so se pojavili tudi hudi simptomi, celo smrt. Zdravljenje v primeru prekomernega odmerjanja je simptomatsko. Kjer je primerno, se izvede takojšnje izpiranje želodca. Po potrebi se intravensko nadomestijo tekočine. Kadar izpiranje želodca ne koristi, je treba za zmanjšanje absorpcije dati aktivno oglje. Upoštevati je treba spremljanje dihalne in kardiovaskularne funkcije. Sedativov se ne daje, tudi če se pojavi razburjenost (ekscitacija). V hujših primerih, zlasti pri depresiji dihanja, dajemo specifični antagonist benzodiazepinskih receptorjev flumazenil. Razpolovna doba flumazenila je približno eno uro in je krajša od razpolovne dobe zolpidema. Za vzdrževanje ustrezne stopnje zavesti je zato potrebno večkratno dajanje flumazenila, najbolje v obliki infuzije. Priporočeni začetni odmerek flumazenila je 0,3 mg intravensko. Če v 60 sekundah ne dosežemo želenega učinka, lahko ponavljamo odmerke po 0,1 mg toda največ do 2 mg, dokler se bolnik ne prebudi. Enake odmerke damo tudi, če se po prebujanju ponovno pojavijo motnje zavesti. V takih primerih se lahko odločimo tudi za intravensko infuzijo z 0,1 mg do 0,4 mg flumazenila na uro, odvisno od stopnje budnosti, ki jo želimo doseči. Čeprav je flumazenil učinkovit antidot pri zastrupitvah z benzodiazepini, ga pri bolnikih z epileksijo ne dajemo, ker lahko sproži konvulzije.

Pri zdravljenju prevelikih odmerkov kateregakoli zdravila je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati.

Ker ima zolpidem velik volumen porazdelitve in vezavo na beljakovine, hemodializa in forsirana diureza nista učinkovita ukrepa. Hemodializne raziskave pri bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so prejemale terapevtske odmerke, so pokazale, da zolpidema ne moremo odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipnotiki in sedativi, benzodiazepinom sorodna zdravila, oznaka ATC: N05CF02.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zolpidem, ki je imidazopiridin, je benzodiazepinu podoben hipnotik. Klinične študije so pokazale, da ima sedativne učinke pri nižjih odmerkih, kot so tisti, ki so potrebni za antikonvulzivne, mišično relaksantne ali anksiolitične učinke. Ti učinki so vezani na specifično agonistično delovanje na centralnih receptorjih, ki spadajo v sklop "GABA-omega makromolekularnih receptorjev", ki uravnavajo odpiranje kloridnih kanalov. Doslej so odkrili tri podskupine teh receptorjev: 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. S to selektivno vezavo zolpidema na omega-1 receptorje se doseže ohranitev globokega spanca (fazi 3 in 4 – spanec s počasnimi valovi).

Klinična učinkovitost in varnost

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 uporabe zolpidema pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni. V randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi pri 201 otroku v starosti od 6 do 17 let z nespečnostjo, ki je bila povezana s primanjkljajem pozornosti in motnjo hiperaktivnosti (ADHD), niso dokazali učinkovitosti zolpidema v odmerku 0,25 mg/kg/dan (največji odmerek 10 mg/dan) v primerjavi s placebom. Psihiatrične motnje in bolezni živčevja so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zolpidemom v primerjavi s placebom, in so vključevali omotico (23,5 % proti 1,5 %), glavobol (12,5 % proti 9,2 %) in halucinacije (7,4 % proti 0 %) (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zolpidem se hitro absorbira in ima tudi hiter začetek uspavalnega delovanja.

Po peroralnem jemanju je njegova biološka uporabnost 70 %. Pri terapevtskih odmerkih ima linearno kinetiko. Terapevtska plazemska koncentracija je med 80 in 200 ng/ml. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 0,5 do 3 urah po aplikaciji.

Porazdelitev

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

Vezava na beljakovine je 92 %. Presnova ob prvem prehodu skozi jetra je približno 35 %. Večkratno dajanje ne spreminja vezave na beljakovine, kar kaže na pomanjkanje kompeticije med zolpidemom in njegovimi presnovki za vezavna mesta.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja je kratka, povprečno 2,4 ure, delovanje pa traja do 6 ur.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem so ugotovili zmerno zmanjšanje očistka (neodvisno od možne dialize). Drugi farmakokinetični parametri so nespremenjeni.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z jetrno insuficienco je biološka razpoložljivost zolpidema povečana. Očistek je zmanjšan in razpolovna doba izločanja podaljšana (cca 10 ur).

Pri bolnikih s cirozo jeter so ugotovili 5-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) in 3-kratno povečanje razpolovne dobe.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

LD₅₀ po peroralni aplikaciji pri miših znaša 695 mg/kg, pri podganah pa 2700 mg/kg.

Podatkov o toksičnosti pri dolgotrajni uporabi ni.

V študijah na miših in podganah, ki so prejemale od 26-krat do 876-krat večji odmerek (preračunano na telesno maso) od priporočenega odmerka (10 mg), niso zabeležili kancerogenega delovanja.

Mutagenega delovanja v študijah niso ugotavljali.

Peroralni odmerki od 4 mg do 100 mg dnevno niso vplivali na plodnost podganjih samcev in samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat (E470b)

hipromeloza (E464)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/Al-folija): 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 filmsko obloženih tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/06/01721/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 3. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 12. 2024