

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 8,04 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.

Tableta se lahko deli na 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

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 še učinkovit dnevni odmerek zolpidema, ki ne sme preseči 10 mg.

Običajno zdravljenje traja od nekaj dni do dveh tednov, vendar največ do štiri tedne, vključno s postopnim zmanjševanjem odmerka, kjer je to klinično primerno.

Zdravljenje mora biti čim krajše. Ne sme trajati dlje od štirih tednov, vključno z obdobjem zmanjševanja odmerka. V nekaterih primerih bo morda potrebno zdravljenje podaljšati na dlje od najdaljšega priporočenega obdobja, a se v tem primeru podaljšanje po najdaljšem priporočenem obdobju zdravljenja ne sme izvesti brez ponovne ocene bolnikovega zdravstvenega stanja, saj se s trajanjem zdravljenja povečuje tveganje za zlorabo in odvisnost (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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

Starejši

Starejši ali oslabei bolniki so lahko še posebej občutljivi za učinke zolpidema; pri teh osebah je priporočeni odmerek 5 mg. Odmerek zolpidema pri tej populaciji ne sme preseči 10 mg.

Okvara jeter

Huda okvara jeter

Zolpidem je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter, saj lahko prispeva k nastanku encefalopatije (glejte poglavje 4.3).

Blaga do zmerna okvara jeter

Ker sta očistek in presnova zolpidemijevega tartrata pri okvari jeter zmanjšana, je treba pri teh bolnikih odmerjanje začeti s 5 mg, pri čemer je potrebna posebna previdnost pri starejših bolnikih. Pri odraslih (mlajših od 65 let) se lahko odmerek poveča na 10 mg le, če je klinični odziv nezadosten in bolnik zdravilo dobro prenaša.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Perluna deluje hitro, zato ga je treba vzeti tik pred odhodom v posteljo oziroma v postelji.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Perluna je kontraindicirano pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na zolpidem ali katero koli neaktivno sestavino (navedeno v poglavju 6.1),
- s hudo insuficienco jeter,
- z akutno in/ali hudo respiratorno insuficienco,
- katerim se je po jemanju zolpidema v preteklosti že pojavilo zapleteno vedenje med spanjem; glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

Zolpidem je treba uporabljati previdno pri bolnikih s sindromom apneje v spanju in miastenijo gravis.

- **Respiratorna insuficienca**

Ker lahko hipnotiki zavirajo dihanje, je treba upoštevati previdnostne ukrepe, kadar se zolpidem predpiše bolnikom z oslABLjeno dihalno funkcijo.

- **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 omejeno na 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 glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihovo okolico, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

- **Insuficienca jeter**

Blaga do zmerna okvara/insuficienca jeter – glejte priporočila za odmerjanje (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

- **Odvisnost**

Zdravljenje z zolpidemom lahko vodi v razvoj zlorabe in/ali fizične in psihične odvisnosti. Tveganje za odvisnost se povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Tveganje za zlorabo in odvisnost je večje tudi pri bolnikih z duševno boleznijo in/ali zlorabo alkohola, substanc ali drog v anamnezi. Zolpidem je treba uporabljati izjemno previdno pri bolnikih, ki trenutno ali so v preteklosti zlorabljali ali bili zasvojeni z alkoholom, substancami ali drogami.

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

Previdnostni ukrepi:

Kadar je mogoče, je treba ugotoviti vzrok nespečnosti in pred predpisovanjem hipnotika najprej zdraviti osnovno motnjo. Če ima bolnik po 7 do 14-dnevem zdravljenju še vedno težave z nespečnostjo, je to lahko znak osnovne duševne ali telesne bolezni. Bolnika je treba v rednih časovnih intervalih skrbno ponovno ocenjevati.

Posebne skupine bolnikov

- **Starejši**

Glejte priporočila za odmerjanje.

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

- **Psihotične bolezni**

Hipnotiki, kot je zolpidem, se ne priporočajo za primarno zdravljenje psihotičnih bolezni.

- **Pediatrični bolniki**

Varnost in učinkovitost zolpidema pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z nespečnostjo, povezano z motnjo aktivnosti in pozornosti (ADHD), so bile psihiatrične motnje in bolezni živčevja najpogostejši opaženi neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravljenju 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 poglavje 4.2).

- **Uporaba pri bolnikih z zlorabo drog ali alkohola v anamnezi**

Pri bolnikih z zlorabo drog ali alkohola v anamnezi je pri predpisovanju potrebna izredna previdnost. Take bolnike je treba med jemanjem zolpidemičevega tartrata **ali katerega koli drugega hipnotika** skrbno nadzorovati, saj so izpostavljeni tveganju za razvoj fizične in psihične odvisnosti.

- **Psihomotorična prizadetost naslednji dan**

Tako kot druga sedativna/hipnotična zdravila ima tudi zolpidem zaviralne učinke na osrednji živčni sistem. Tveganje za psihomotorično prizadetost naslednji dan, vključno s prizadeto sposobnostjo 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 uporabi 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 enkratnem odmerku tik pred spanjem in se ga v isti noči ne sme uporabiti ponovno.

- **Amnezija**

Sedativi/hipnotiki, kot je zolpidem, lahko povzročijo anterogradno amnezijo. To stanje se najpogosteje pojavi nekaj ur po zaužitju zdravila. Za zmanjšanje tveganja morajo bolniki poskrbeti, da bodo lahko neprekinjeno spali 8 ur (glejte poglavje 4.8).

- **Depresija in samomorilnost**

Nekatere epidemiološke študije kažejo povečano pojavnost samomorov in poskusov samomora pri bolnikih z ali brez depresije, zdravljenih s hipnotiki, kot je zolpidem. Vzročna povezava ni bila ugotovljena. Čeprav klinično pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij s SSRI niso dokazali (glejte poglavje 4.5), je treba zolpidemijev tartrat, tako kot druge sedative/hipnotike, uporabljati previdno pri bolnikih, ki kažejo simptome depresije. Zaradi možne prisotnosti samomorilnih teženj je treba tem bolnikom predpisati najmanjšo možno količino zolpidema, da se izognemo možnosti namernega prevelikega odmerjanja s strani bolnika.

Med uporabo zolpidema se lahko razkrije že obstoječa depresija. Ker je nespečnost lahko simptom depresije, je treba v primeru, da nespečnost vztraja, bolnika ponovno oceniti.

Splošne informacije

- **Toleranca**

Pri sedativih/hipnotikih, kot je zolpidem, lahko po večkratnem odmerjanju v obdobju nekaj tednov opazimo nekoliko zmanjšano učinkovitost uspavalnega delovanja zdravila.

- **Povratna nespečnost**

Ob ukinitvi zdravljenja s hipnotikom se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se simptomi, zaradi katerih je bilo uvedeno zdravljenje s sedativi/hipnotiki, ponovno pojavijo v okrepljeni obliki. Spremljajo ga lahko tudi druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo in nemir. Ker se je izkazalo, da je tveganje za odtegnitveni pojav oziroma povratni učinek večje ob nenadni prekinitvi zdravljenja, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, kjer je to klinično primerno.

Pomembno je, da se bolnik zaveda možnosti pojava povratnega učinka, z namenom zmanjšanja tesnobe ob morebitnem pojavu navedenih simptomov ob ukinitvi zdravila.

V primeru kratkodelujočih sedativov/hipnotikov se lahko odtegnitveni simptomi pojavijo že v obdobju odmerjanja (med odmerki).

- **Hude poškodbe**

Zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko zolpidem povzroči zaspanost in zmanjšano stopnjo zavesti, kar lahko povzroči padce in posledično hude poškodbe; glejte tudi poglavje 4.8.

- **Bolniki s sindromom dolgega intervala QT**

In vitro srčna elektrofiziološka študija je pokazala, da lahko pod eksperimentalnimi pogoji uporaba zelo visokih koncentracij zolpidema pri pluripotentnih matičnih celicah 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 z znanim prirojenim sindromom dolgega intervala QT skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zolpidemom.

- **Druge psihiatrične in »paradoksne« reakcije**

Pri uporabi sedativov/hipnotikov, kot je zolpidem, je znano, da se pojavijo druge psihiatrične in paradoksne reakcije, kot so nemir, poslabšanje nespečnosti, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, jeza, nočne more, halucinacije, nenormalno vedenje, delirij in drugi

neželeni vedenjski učinki. V primeru navedenih težav je treba zdravljenje ukiniti. 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 zapletenem vedenju med spanjem, vključno s hojo v spanju in drugimi z njo povezanimi vedenji, kot so »vožnja v spanju«, pripravljane in uživanje hrane, telefonski pogovori ali spolni odnosi, z amnezijo o zadevnem dogodku. Ti dogodki se lahko pojavijo po prvi ali kateri koli naslednji uporabi zolpidema. Če se pri bolniku pojavi zapleteno vedenje med spanjem, je treba zaradi tveganja za bolnika in druge takoj ukiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.3). Zdi se, da uživanje alkohola in jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčnega sistema sočasno z zolpidemom poveča tveganje za omenjeno vedenje, enako pa velja tudi za uporabo zolpidema v odmerkih, ki so večji od največjega priporočenega odmerka.

To zdravilo vsebuje laktozo

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

To zdravilo vsebuje natrij

To zdravilo 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 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.

- **Zaviralci osrednjega živčnega sistema**

Zaviralni 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 sposobnostjo 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 opiodi poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

- **Zaviralci in induktorji CYP450**

Snovi, ki zavirajo nekatere jetrne encime (posebej družino citokroma P450), lahko povečajo delovanje nekaterih hipnotikov, kot je zolpidem.

Zolpidem se presnavlja preko več jetrnih encimov citokroma P450, pri čemer je glavni encim CYP3A4 s prispevkom CYP1A2. Farmakodinamični učinek zolpidema se zmanjša, če se ga uporablja sočasno z induktorji CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka. Sočasna uporaba

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

Ob sočasni uporabi zolpidema in itraconazola (zaviralca CYP3A4) se farmakokinetika in farmakodinamika zolpidema nista bistveno spremenili. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

V primerjavi s sočasno uporabo zolpidema in placeba se je pri sočasni uporabi zolpidema in ketokonazola (200 mg dvakrat dnevno), močnega zaviralca CYP3A4, podaljšal razpolovni čas izločanja zolpidema, povečala skupna vrednost AUC in zmanjšal navidezni peroralni očistek. Skupna vrednost AUC za zolpidem se je pri sočasni uporabi s ketokonazolom rahlo povečala. Povečanje je bilo 1,83-kratno v primerjavi s samostojno uporabo zolpidema. Rutinska prilagoditev odmerka zolpidema ni potrebna, vendar pa je treba bolnike obvestiti o možnosti okrepitve sedativnega učinka ob sočasni uporabi zolpidema in ketokonazola.

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

- **Druga zdravila**

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Jemanje zolpidema med nosečnostjo ni priporočljivo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razmnoževanje.

Zolpidem prehaja skozi posteljico.

Večje število podatkov o uporabi pri nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti), zbranih iz kohortnih študij, ni potrdilo 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 in neba, povezano z uporabo benzodiazepinov med nosečnostjo.

Po dajanju benzodiazepinov ali učinkovin, podobnih benzodiazepinom, v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti, so bili opisani primeri zmanjšane gibanja ploda in variabilnosti srčne frekvence pri plodu. Jemanje 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 respiratorna depresija, zaradi farmakološkega delovanja zdravila. Poročali so o primerih hude respiratorne depresije pri novorojenčkih.

Poleg tega je pri dojenčkih mater, ki so v poznejših fazah nosečnosti dolgotrajno jemale sedative/hipnotike, možen razvoj fizične odvisnosti in lahko pri njih obstaja tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov v postnatalnem obdobju. Priporoča se ustrezno spremljanje novorojenčka v postnatalnem obdobju.

Žensko v rodni dobi je pri predpisovanju zdravila treba opozoriti, naj se posvetuje s svojim zdravnikom glede ukinitve tega zdravila, če namerava zanositi ali sumi, da je noseča.

Dojenje

Majhne količine zolpidemijevega tartrata se izločajo v materino mleko. Zato uporaba zolpidema pri doječih materah ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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 dremavost, podaljšan reakcijski čas, omotičnost, zaspanost, zamegljen/dvojni vid in zmanjšano pozornost ter 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

Uporabljene so naslednje pogostnosti, v skladu s CIOMS, kadar je to primerno:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Ugotovljeno je bilo, da so neželeni učinki zolpidema odvisni od odmerka, kar še posebej velja za določene neželene učinke na osrednji živčni sistem. Ti učinki naj bi bili teoretično manjši, če se zolpidem jemlje tik pred spanjem oziroma v postelji, kot je priporočeno v poglavju 4.2. Pogosteje se pojavljajo pri starejših bolnikih.

Bolezni živčevja

Pogosti: somnolenca, glavobol, omotica, poslabšanje nespečnosti, kognitivne motnje, kot so motnje spomina (okvara spomina, amnezija, anterogradna amnezija)

Občasni: parestezija, tremor, motnja pozornosti, motnja govora

Redki: zmanjšana stopnja zavesti

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, zapleteno vedenje med spanjem (glejte poglavje 4.4)

Redki: motnje libida

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

Neznana pogostnost: jeza, neobičajno vedenje, zapleteno vedenje med spanjem, delirij (glejte poglavje 4.4)

Večina teh neželenih psihiatričnih učinkov je povezanih s paradoksnimi reakcijami.

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

Očesne bolezni

Občasni: dvojni vid, zamegljen vid

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 mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: bolečina v hrbtu

Občasni: artralgija, mialgija, mišični krči, bolečina v vratu, mišična šibkost

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: okužba zgornjega respiratornega trakta, okužba spodnjega respiratornega trakta

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaj, pruritus, hiperhidroza

Redki: urtikarija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povišanje ravni jetrnih encimov

Redki: hepatocelularna, holestatska ali mešana okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5)

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: angionevrotični edem

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: motnja apetita

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

V primerih prevelikega odmerjanja zolpidema samega ali z drugimi zaviralci osrednjega živčnega sistema (vključno z alkoholom) so poročali o motnjah zavesti, od kome do hujše simptomatologije, vključno s smrtnimi izidi.

Ukrepanje

Priporočeni so splošni simptomatski in podporni ukrepi. Če izpiranje želodca ni smiselno, se priporoča dajanje aktivnega oglja z namenom zmanjšanja absorpcije učinkovine. V intenzivni negi je treba posebno pozornost nameniti dihalni in srčno-žilni funkciji. Sedative je treba opustiti, tudi če se pojavi vznemirjenost.

Ob pojavu resnih simptomov se lahko uporabi flumazenil. Vendar pa lahko uporaba flumazenila prispeva k pojavu nevroloških simptomov (konvulzij).

Zolpidema ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipnotiki in sedativi, benzodiazepinom sorodna zdravila; oznaka ATC: N05CF02

Zolpidemijev tartrat je imidazopiridin, ki se selektivno veže na podtip omega-1 receptorja (znan tudi kot podtip benzodiazepina-1), ki je alfa enota receptorskega kompleksa GABA-A. Medtem ko se benzodiazepini neselektivno vežejo na vse tri podtipе omega receptorja, se zolpidemijev tartrat prednostno veže na podtip omega-1. Klinični pomen ni znan. Modulacija kloridnega anionskega kanala preko tega receptorja povzroči specifične sedativne učinke, ki jih izkazuje 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: ohranjanje globokega spanja (fazi 3 in 4 – spanje počasnih valov) je mogoče pojasniti s selektivno omega-1 vezavo zolpidemijevega tartrata. Vsi ugotovljeni učinki zolpidemijevega tartrata so obrnljivi z antagonistom benzodiazepinov flumazenilom.

Preliminarne študije enkratnega odmerka pri normalnih osebah ali pri blagi ali zmerni KOPB niso odkrile pojava respiratorne depresije.

Randomizirana preskušanja so prikazala prepričljive dokaze le o učinkovitosti zolpidema v odmerku 10 mg.

V randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 462 zdravih prostovoljcih s prehodno nespečnostjo, ki niso bili starostniki, je zolpidem v odmerku 10 mg skrajšal povprečni čas do tedaj, ko je oseba zaspala, za 10 minut v primerjavi s placebom, medtem ko je zolpidem v odmerku 5 mg ta čas skrajšal za 3 minute.

V randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 114 bolnikih s kronično nespečnostjo, ki niso bili starostniki, je zolpidem v odmerku 10 mg skrajšal povprečni čas do tedaj, ko je bolnik zaspal, za 30 minut v primerjavi s placebom, medtem ko je zolpidem v odmerku 5 mg ta čas skrajšal za 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 otrocih v starosti 6–17 let z nespečnostjo, povezano z motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD – *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*), 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 bolezní 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 poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zolpidemijev tartrat se hitro absorbira in hitro doseže uspavalno delovanje.

Biološka uporabnost po peroralni uporabi znaša 70 % in kaže na linearno kinetiko v terapevtskem razponu odmerkov. Največjo plazemsko koncentracijo doseže v 0,5 do 3 urah.

Razpolovni čas izločanja je kratek, povprečno 2,4 ure (0,7–3,5 ure), trajanje delovanja pa je do 6 ur.

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.

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.

Vsi presnovki so farmakološko neaktivni in se izločijo z urinom (56 %) ter blatom (37 %).

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

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

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, ne glede na to, ali so na dializi ali ne, se očistek rahlo zmanjša.

Ostali farmakokinetični parametri se ne spremenijo.

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, ki so bili znatno večji 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 bili od 5 do 130-krat večji od priporočenega odmerka za človeka v mg/m^2 .

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 ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih (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 zavržite 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

5. 10. 2024