

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sanval 5 mg filmom obložene tablete
Sanval 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg, odnosno 10 mg zolpidemtartarata.

Sanval 5 mg

Svaka filmom obložena tableta sadrži 55 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Sanval 10 mg

Svaka filmom obložena tableta sadrži 60 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Sanval 5 mg

Ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

Sanval 10 mg

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje nesanice u odraslih.

Liječenje je indicirano samo kod klinički značajno težih poremećaja spavanja ili ako nesanica uzrokuje teške poremećaje u bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek treba uzeti odjednom i ne smije se ponovno uzeti tijekom iste noći.

Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg, a treba je uzeti neposredno prije odlaska na spavanje. Treba primijeniti najnižu djelotvornu dnevnu dozu zolpidema, koja ne smije biti veća od 10 mg.

Trajanje liječenja

Liječenje obično traje od nekoliko dana do dva tjedna, ali ne smije biti dulje od četiri tjedna uključujući postupno smanjivanje doze, kada je klinički primjereno.

Liječenje treba biti što kraće. Ne bi trebalo biti duže od četiri tjedna, uključujući razdoblje postupnog prekida terapije. U nekim slučajevima može biti potrebno produljenje razdoblja liječenja; ako je tako,

produženje nakon maksimalnog razdoblja liječenja ne bi trebalo biti bez ponovne procjene stanja pacijenta, budući da se rizik od zlouporabe i ovisnosti povećava s trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4). Kao i kod svih hipnotika, dugotrajna primjena se ne preporučuje.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Primjena zolpidema u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u pedijatrijskoj dobnoj skupini. Dostupni podaci iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su navedeni u dijelu 5.1.

Starije osobe i oslabljeni bolesnici

Kod starijih i oslabljenih bolesnika, koji su osobito osjetljivi na zolpidem, preporučuje se dnevna doza od 5 mg. Ta se doza smije prekoračiti samo u iznimnim slučajevima i ne smije biti veća od 10 mg

Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom

U bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom preporučuje se primjena nižih doza zbog rizika od respiratorne depresije.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom zbog smanjenog klirensa i odgođenog metabolizma doza smije biti samo 5 mg (vidjeti dio 4.3). Poseban je oprez potreban kod starijih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Zolpidem brzo djeluje i zbog toga se mora uzeti neposredno prije odlaska na počinak ili u krevet. Filmom obloženu tabletu je potrebno progutati s malo tekućine (vode.)

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu zolpidema su:

- preosjetljivost na zolpidemtartarat ili na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1
- teško zatajivanje jetre
- opstruktivna apneja u spavanju
- miastenija gravis
- akutna i/ili teška respiratorna depresija
- prethodno iskustvo neobičnog ponašanja u snu, nakon uzimanja zolpidema, vidjeti dio 4.4

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Poremećaji respiratorne funkcije

Budući da hipnotici mogu uzrokovati respiratornu depresiju, potreban je oprez prilikom primjene zolpidema u bolesnika s oslabljenom plućnom funkcijom (vidjeti upute za doziranje u dijelu 4.2).

Insuficijencija jetre

Upute za doziranje u bolesnika s insuficijencijom jetre navedene su u dijelu 4.2. U slučaju teškog oštećenja jetre, Sanval se ne smije primjenjivati zbog rizika od encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Mjere opreza

Uzrok nesanicе se mora odrediti uvijek gdje je to moguće. Čimbenici u podlozi trebaju biti liječeni prije propisivanja hipnotika. Nesanica koja je prisutna i nakon trajanja liječenja od 7-14 dana može upućivati na prisutnost primarnog psihijatrijskog ili tjelesnog poremećaja te je bolesnika potrebno pažljivo pregledati u pravilnim vremenskim razmacima.

Stariji i oslabljeni bolesnici

Vidjeti preporučeno doziranje u dijelu 4.2.

Kod starijih je bolesnika zbog rizika od pada, osobito prilikom ustajanja noću, potreban oprez.

Teške ozljede

Zbog svojih farmakoloških svojstava, zolpidem može uzrokovati omamljenost i smanjiti razinu svijesti, što može dovesti do padova i posljedično teških ozljeda.

Primjena u bolesnika s psihijatrijskim bolestima

Primjena hipnotika poput zolpidema ne preporučuje se za primarno liječenje psihoza.

Rizik kod istovremene primjene opioida

Istodobna primjena zolpidema i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili benzodiazepinima srodnih lijekova kao što je zolpidem s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja.

Ako se donese odluka o propisivanju zolpidema istodobno s opioidima, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje informirati bolesnike i njihove skrbnike (kad je to primjenjivo) o mogućoj pojavi tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Suicidna ideja, pokušaj suicida, suicid i depresija:

Neke epidemiološke studije sugeriraju povećanu učestalost suicidalnih ideja, pokušaj suicida u bolesnika s ili bez depresije, a liječeni su benzodiazepinima i drugim hipnotikom, uključujući zolpidem. Međutim, uzročno-posljedična veza nije uspostavljena.

Istodobna primjena sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) nije pokazala klinički relevantne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5). Međutim, kao i kod drugih sedativa/hipnotika, zolpidem se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju simptome depresije. Suicidalne sklonosti mogu biti prisutne, stoga se takvim bolesnicima mora dati najmanja učinkovita doza lijeka kako bi se spriječila mogućnost namjernog predoziranja od strane samog bolesnika.

Od ranije prisutna depresija ranije može postati vidljiva tijekom primjene zolpidema. Obzirom da nesanica može biti simptom depresije, bolesnika treba ponovno pregledati ako je nesanica i dalje prisutna.

Kao i kod drugih sedacijskih/hipnotičkih djelatnih tvari, zolpidem se ne smije koristiti bez prikladnog liječenja za postojeću depresiju ili anksioznost koja je popraćena depresijom (to može povećati rizik od suicida kod tih bolesnika).

Psihomotorički poremećaji dan nakon uzimanja lijeka

Kao i drugi hipnotici/sedativi, zolpidem ima depresorski učinak na središnji živčani sustav.

Rizik od smanjene psihomotoričke funkcije dan nakon uzimanja lijeka, uključujući smanjenu sposobnost upravljanja vozilom, povećan je u sljedećim slučajevima:

- ako se zolpidem uzme manje od 8 sati prije izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost (vidjeti dio 4.7)
- ako se uzme veća doza od preporučene
- ako se zolpidem uzima istodobno s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, drugim lijekovima koji povećavaju koncentraciju zolpidema u krvi, alkoholom ili nedopuštenim tvarima (vidjeti dio 4.5)

Zolpidem treba uzeti odjednom neposredno prije odlaska na spavanje te se ne smije ponovno uzeti tijekom iste noći.

Amnezija

Sedativi/ hipnotici mogu izazvati anterogradnu amneziju. To stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka.

Kako bi se smanjio rizik, bolesniku treba osigurati 8 sati neometana sna (vidjeti dio 4.8).

Somnambulizam i povezani poremećaji ponašanja

Neobična ponašanja u snu, uključujući hodanje u snu i drugi poremećaji ponašanja poput „vožnje u snu“, pripremanja i konzumiranja hrane, telefoniranja ili seksualnih odnosa s amnezijom za događaj, opisani su u bolesnika koji su uzimali zolpidem i nisu bili u potpunosti budni. U slučaju pojave takvih ponašanja, treba odmah prekinuti liječenje zbog rizika za bolesnika i njegovu okolinu (vidjeti dio 4.3).

Alkohol i drugi depresori središnjeg živčanog sustava čini se povećavaju rizik od takvog ponašanja u interakciji sa zolpidemom. Isto vrijedi za primjenu zolpidema u dozama koje premašuju preporučene maksimalne doze. U slučaju pojave navedenih ponašanja (npr. vožnje u snu), potrebno je ozbiljno razmotriti prekid terapije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Druge psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Poznato je da se tijekom primjene hipnotika/ sedativa mogu javiti reakcije kao što su nemir, pojačanje nesanice, agitacija, razdražljivost, agresivnost, sumanutost, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimjereno ponašanje i drugi poremećaji ponašanja. Ako se takvi simptomi jave, treba prekinuti primjenu lijeka. Vjerojatnost pojave takvih reakcija veća je u starijih osoba.

Tolerancija

Nakon nekoliko tjedana učestale primjene, hipnotički učinak hipnotika/ sedativa može se smanjiti. Do sada nije utvrđena tolerancija na zolpidem pri trajanju liječenja do 4 tjedna.

Ovisnost

Primjena zolpidema može uzrokovati razvoj fizičke ili psihičke ovisnosti. Rizik od razvoja ovisnosti povećava se s povišenjem doze i trajanjem liječenja, a veći je u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima i/ili s poznatom zlouporabom alkohola ili lijekova u povijesti bolesti. Zolpidem treba koristiti s velikim oprezom u bolesnika s poviješću zlouporabe alkohola, supstanci ili droga ili ovisnosti.

Jednom kada se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja može uzrokovati simptome ustezanja. Simptomi ustezanja se mogu očitovati kao glavobolja ili mišićni bolovi, izrazita tjeskoba i napetost, nemir, te smušenost i razdražljivost. U teškim se slučajevima mogu pojaviti i sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, nepodnošenje zvukova (hiperakuzija), obamrlost i trnci u rukama i nogama, preosjetljivost na svjetlost, zvukove i tjelesni dodir, halucinacije i epileptički napadaji. Kada se primjenjuju kratkodjelujući hipnotici/sedativi kao što je zolpidem, simptomi ustezanja mogu se pojaviti unutar intervala doziranja.

Bolesnici sa zlouporabom lijekova/narkotika ili alkohola u anamnezi

Potreban je poseban oprez pri propisivanju u bolesnika sa zlouporabom alkohola ili narkotika u anamnezi. Takvi bolesnici moraju biti pod pognim nadzorom za vrijeme liječenja zolpidemom zbog rizika od razvoja navike i psihološke ovisnosti.

Povratna („rebound“) nesаница

Prolazni sindrom kod kojeg se u puno jačem intenzitetu javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje sedativima/ hipnoticima može se javiti nakon prekida liječenja hipnotikom. Mogu se javiti i druge reakcije uključujući promjene raspoloženja, tjeskoba ili osjećaj nemira.

Važno je upozoriti bolesnika na mogućnost pojave povratne nesanice i na taj način smanjiti njegovu tjeskobu u slučaju da se takvi simptomi jave pri prekidu primjene lijeka.

Budući da je rizik od simptoma ustezanja ili povratne nesanice veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze, ako je to klinički opravdano.

Bolesnici sa sindromom dugog QT intervala

In vitro srčana elektrofiziološka studija pokazala je da u eksperimentalnim uvjetima koji koriste vrlo visoku koncentraciju i pluripotentne matične stanice, zolpidem može smanjiti hERG, povezane kalijeve struje. Potencijalna posljedica korištenja zolpidema u bolesnika s prirođenim dugim QT sindromom nije poznata. Kao mjere opreza, treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika liječenja zolpidemom u bolesnika s poznatim prirođenim sindromom dugog QT-a.

Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je kraće moguće. Ne smije trajati dulje od 4 tjedna, uključujući i fazu postupnog smanjivanja doze. Liječenje se ne smije nastaviti nakon navedenog razdoblja bez prethodne ponovne procjene kliničke slike (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se informirati bolesnika o ograničenoj duljini liječenja i detaljno objasniti postupno smanjivanje doze

Pomoćne tvari

Tablete Sanval sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol

Tijekom liječenja zolpidemom ne smije se piti alkohol jer može promijeniti i pojačati učinak zolpidema na nepredvidljive načine. Ova kombinacija ujedno smanjuje sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Kombinacija s depresorima središnjeg živčanog sustava

Istodobna primjena s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepressivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima može pojačati depresivni učinak na središnji živčani sustav. Stoga istodobna primjena zolpidema s tim lijekovima može pojačati omamljenost i smanjiti psihomotoričku funkciju dan nakon uzimanja lijeka, što uključuje i smanjenu sposobnost upravljanja vozilom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.7). Osim toga, u bolesnika koji su uzimali zolpidem s antidepressivima poput bupropiona, dezipramina, fluoksetina, sertralina i venlafaksina, prijavljeni su izolirani slučajevi vidnih halucinacija.

Istodobno primijenjen fluvoksamin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istodobna primjena ne preporučuje.

Kod istodobne primjene opijatnih analgetika može biti pojačano euforično raspoloženje što može uzrokovati fizičku ovisnost.

Opioidi

Istodobna primjena hipnotika/sedativa kao što su benzodiazepini ili benzodiazepinima srodni lijekovi kao što je Sanval s opioidima povećava rizik pojave sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti uslijed aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene nužno je ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori i induktori CYP450

Zolpidemtartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450, a glavni je enzim CYP3A4 uz sudjelovanje CYP1A2. Induktori izoenzima CYP3A4 citokroma P450 mogu smanjiti hipnotički učinak zolpidema (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava). Istodobna primjena s gospinom travom može sniziti razine zolpidema u krvi; zbog toga se preporučuje ne primjenjivati ih istodobno.

CYP3A4 inhibitori (azolni antimikotici, makrolidi, sok od grejpa) mogu pojačati učinak zolpidema. Međutim, farmakokinetika i farmakodinamika zolpidema nisu bile značajno izmijenjene kad se davao s itrakonazolom. Klinička važnost ovoga nije poznata.

Pri istodobnoj primjeni zolpidema s ketokonazolom (200 mg dvaput dnevno), snažnim inhibitorom CYP3A4, produljen je poluvijek eliminacije zolpidema, povećan ukupni AUC te smanjen prividni klirens u usporedbi s primjenom zolpidema s placebo. Ukupna površina ispod krivulje (AUC) zolpidema pri istodobnoj primjeni s ketokonazolom se povećala za 1,83 puta u usporedbi s primjenom samog zolpidema. Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze zolpidema, ali bolesnike treba upozoriti da uzimanje zolpidema s ketokonazolom može pojačati sedativne učinke.

Istodobno primijenjen ciprofloksacin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istodobna primjena ne preporučuje.

Drugi lijekovi

Kod istodobne primjene s mišićnim relaksansima može biti pojačan njihov učinak, osobito u starijih bolesnika te uz više doze (rizik od padova!).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena zolpidema se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost.

Zolpidem prolazi placentu.

Opsežni podaci (više od 1000 ishoda trudnoće) prikupljeni u kohortnim studijama nisu pokazali povezanost s povećanjem rizika od pojave malformacija nakon izloženosti benzodiazepinima ili tvarima sličnim benzodiazepinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, određene studije (eng. *case-control studies*) izvijestile su o povećanoj incidenciji rascjepa usne i nepca povezanih s primjenom benzodiazepina tijekom trudnoće.

Opisani su slučajevi smanjene pokretljivosti fetusa i varijabilnost srčanog ritma fetusa nakon primjene benzodiazepina ili tvari sličnih benzodiazepinima tijekom drugog i / ili trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena zolpidema tijekom kasne faze trudnoće ili tijekom poroda povezana je s učincima na novorođenčad, poput hipotermije, hipotonije, poteškoća s hranjenjem ('sindrom mlohavog dojenčeta/sindrom hipotonije') i respiratorne depresije zbog farmakološkog djelovanja lijeka. Zabilježeni su slučajevi teške depresije disanja u novorođenčadi.

Štoviše, u novorođenčadi čije su majke kronično uzimale sedative/ hipnotike tijekom posljednje faze trudnoće, može se razviti fizička ovisnost i može biti izložena riziku od pojave simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju. Preporučuje se odgovarajuće praćenje novorođenčadi u postnatalnom razdoblju.

Ako je zolpidem propisan ženi u reproduktivnoj dobi, treba je upozoriti da se obrati svom liječniku zbog prestanka uzimanja lijeka u slučaju da planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

Dojenje

Iako se zolpidem izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, ne trebaju ga primjenjivati dojlje, jer mogući učinak na dojenčad nije ispitivan.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zolpidem značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Osobe koje upravljaju vozilima i rade sa strojevima treba upozoriti da kod primjene ovog lijeka, kao i kod primjene drugih hipnotika, može postojati rizik od omamljenosti, produljenog vremena reakcije, omaglice, pospanosti, zamagljenog vida/dvoslika te smanjene budnosti i smanjene sposobnosti upravljanja vozilom jutro nakon uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Da bi se taj rizik minimizirao, preporučuje se najmanje 8 sati odmaranja između primjene zolpidema i upravljanja vozilom, rada sa strojevima i rada na visinama.

Kod primjene samog zolpidema u terapijskim dozama nastupili su smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom i ponašanja poput „vožnje u snu“.

Nadalje, istodobna primjena zolpidema s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava povećava rizik od takvih ponašanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Bolesnike treba upozoriti da ne piju alkohol i da ne uzimaju druge psihoaktivne tvari dok se liječe zolpidemom.

4.8 Nuspojave

Postoje dokazi o nuspojavama ovisnim o dozi, osobito za neke nuspojave središnjeg živčanog i probavnog sustava. Nuspojave se mogu umanjiti uzimanjem lijeka neposredno prije odmora ili spavanja (vidjeti dio 4.2). Javljanje se češće u starijih bolesnika.

Nuspojave su niže navedene prema učestalosti, te u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti su: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Često:	Infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija donjih dišnih puteva
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	Angioneurotski edem (Quinckeov edem)
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	Poremećaj apetita
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Halucinacije, agitacija, noćne more, depresija (vidjeti u dijelu 4.4 „Depresije“)
Manje često:	Konfuzno stanje, razdražljivost, unutarnji nemir, agresivnost, somnambulizam, neobično ponašanje tijekom spavanja (vidjeti u dijelu 4.4 „Mjesečarenje i povezani poremećaji ponašanja“), euforično raspoloženje
Rijetko:	Poremećeni libido
Vrlo rijetko:	Deluzije, ovisnost (simptomi ustezanja ili povratak simptoma (<i>rebound</i> učinci) mogu nastati nakon prekida terapije)

Nepoznato:	Ispadi bijesa, neobično ponašanje. Većina psihijatrijskih poremećaja odnosi se na „paradoksalne“ reakcije
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Somnolencija, glavobolja, omaglica, pogoršanje nesanice, kognitivni poremećaji poput anterogradne amnezije (amnezije mogu biti povezane s neprikladnim ponašanjem)
Manje često:	Parestezije, tremor, smanjena razina svijesti, nerazgovijetan govor
Rijetko:	Smanjena razina svijesti
Poremećaji vida	
Manje često:	Dvoslike, zamagljen vid
Rijetko:	Pogoršanje vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko:	Respiratorna depresija (vidjeti u dijelu 4.4. „Poremećaji respiratorne funkcije“)
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Dijareja, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	Povišene razine jetrenih enzima.
Rijetko:	Hepatocelularno, kolestatsko ili oštećenje jetre mješovitog tipa (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Kožni osip, svrbež, hiperhidroza
Rijetko:	Urtikarija (koprivnjača)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	Bolovi u leđima
Manje često:	Artralgija, mialgija, mišićni spazmi, bolovi u vratu, mišićna slabost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Umor.
Rijetko:	Poremećaj hoda, opasnost od padova (osobito kod stariji bolesnika ili kad se zolpidem ne uzima kako je propisano (vidjeti dio 4.4)
Nepoznato:	Razvoj tolerancije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Intoksikacije hipnoticima/sedativima obično su, ovisno o primijenjenoj dozi, obilježene različitim fazama intoksikacije središnjeg živčanog sustava, u rasponu od somnolencije, letargije i konfuzije do gubitka svijesti, respiratorne i cirkulatorne depresije te kome. Osim toga, može doći do poremećaja vida, nerazgovijetnog govora, distonije, ataksije i mišićne slabosti, kao i „paradoksalnih reakcija“ (nemir, halucinacije).

Pri predoziranju samo zolpidemom ili u kombinaciji s drugim depresorima SŽS (uključujući alkohol), opisani su poremećaji stanja svijesti od somnolencije do kome, ali i teži simptomi, pa čak i smrtni ishodi.

Liječenje

Mjere koje treba poduzeti u slučaju predoziranja zolpidemom

Zolpidem se ne može ukloniti dijalizom.

U prvom redu treba poduzeti simptomatske i potporne mjere liječenja. Bolesnici s blagim znakovima predoziranja trebaju odpavati uz praćenje disanja i cirkulacije.

U težim slučajevima bit će potrebne dodatne mjere (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, stabilizacija cirkulacije, intenzivno praćenje). Potrebno je izbjegavati primjenu sedativa, čak i ako dođe do agitacije. Ako je potrebno, može se primijeniti specifični antagonist benzodiazepina flumazenil kao protulijek. Međutim, primjena flumazenila može doprinijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, lijekovi srodni benzodiazepinima
ATK oznaka: N05CF02

Zolpidemtartarat je imidazopiridin koji se selektivno veže na omega-1 podvrstu receptora (poznata i kao benzodiazepin-1 podvrsta) koja odgovara GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 podtip, dok se benzodiazepini neselektivno vežu na omega-1 i omega-2 podtip. Modulacija kloridnog anionskog kanala putem tog receptora dovodi do specifičnih sedativnih učinaka zolpidemtartarata. Ovi učinci se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

U životinja: selektivno vezanje zolpidemtartarata na omega-1 receptore može objasniti prividno odsustvo miorelaksirajućih i antikonvulzivnih učinaka pri hipnotičkim dozama u životinja koji se obično manifestiraju kod primjene benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore. U ljudi: zolpidemtartarat smanjuje latenciju sna i broj buđenja, te povećava trajanje i kvalitetu sna. Ti učinci su povezani s karakterističnim EEG profilom, koji se razlikuje od onog kod benzodiazepina. U ispitivanjima u kojima je mjereno postotak vremena provedenog u svakoj fazi sna, općenito je pokazano da zolpidemtartarat održava faze sna. U preporučenoj dozi, zolpidemtartarat nema utjecaja na paradokso trajanje sna (REM). Očuvanje dubokog sna (stadiji 3 i 4 – sporovalno spavanje) može se objasniti selektivnim vezanjem zolpidemtartarata na omega-1 receptore. Svi opisani učinci zolpidemtartarata se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

Randomiziranim ispitivanjima uvjerljivo je dokazana djelotvornost zolpidema samo u dozi od 10 mg. U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju u kojem su sudjelovala 462 zdrava dobrovoljca s prolaznom nesanicom koji nisu bili starije dobi, primjena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vrijeme do usnivanja za 10 minuta u usporedbi s placebom, dok je primjena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vrijeme do usnivanja za 3 minute.

U randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 114 bolesnika s kroničnom nesanicom koji nisu bili starije dobi, primjena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vrijeme do usnivanja za 30 minuta u usporedbi s placebom, dok je primjena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vrijeme do usnivanja za 15 minuta.

U nekih bi bolesnika niža doza od 5 mg mogla biti djelotvorna.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zolpidema u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje u 201 djeteta u dobi 6-17 godina s insomnijom povezanom s ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) nije pokazala djelotvornost zolpidema 0,25 mg/kg/dan (s maksimumom od 10 mg/dan) u usporedbi s placebom. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava bili su najčešći štetni događaji koji su se javljali prilikom terapije zolpidemom u usporedbi s placebom, a uključivali su omaglicu (23,5 % naspram 1,5 %), glavobolju (12,5 % naspram 9,2 %) i halucinacije (7,4 % naspram 0 %) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Zolpidem se brzo apsorbira i ostvaruje svoj hipnotički učinak. Bioraspoloživost nakon peroralne primjene iznosi 70 % i u terapijskom rasponu doza pokazuje linearnu kinetiku. Vršna koncentracija u plazmi postiže se za 0,5 do 3 sata nakon primjene.

Distribucija

Volumen distribucije u odraslih iznosi $0,54 \pm 0,02$ l/kg, dok se u starijih osoba smanjuje na $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Vežanje na proteine iznosi do $92,5 \% \pm 0,1 \%$. Metabolizam prvog prolaza kroz jetru iznosi do približno 35 %. Ponovljena primjena lijeka ne mijenja vežanje za proteine, što ukazuje na odsutnost kompeticije između zolpidema i njegovih metabolita za vezna mjesta.

Biotransformacija

Zolpidemtartarat se metabolizira putem nekoliko citokrom P450 enzima, s time da je glavni enzim CYP3A4 uz sudjelovanje CYP1A2. S obzirom da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidemtartarata, potrebno je razmotriti moguće interakcije s lijekovima koji su supstrati ili induktori CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je kratko, sa srednjom vrijednosti od 2,4 ($\pm 0,2$) sata i trajanjem djelovanja do 6 sati.

Svi metaboliti su farmakološki inaktivni te se eliminiraju urinom (56 %) i fecesom (37 %).

Samo oko 1 % se eliminira nepromijenjeno.

Posebne populacije

Patofiziološke varijacije

Kod starijih su bolesnika klirens i volumen distribucije ($0,34$ l/kg) smanjeni, stoga je potrebna prilagodba doze.

Kod poremećene funkcije jetre je koncentracija zolpidema u plazmi povišena, poluvrijeme eliminacije je produljeno, a plazmatski klirens je jasno smanjen. Stoga je kod takvih bolesnika potrebno smanjenje doze.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (uključujući bolesnike na dijalizi) klirens je samo blago smanjen pa prilagodba doze obično nije potrebna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne i kronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti neklinički podaci ne ukazuju ni na kakav poseban rizik za ljude.

U štakora i kunića zabilježeni su slučajevi usporenog fetalnog razvoja i fetotoksičnosti kada su se primjenjivale doze mnogo veće od maksimalnih terapijskih doza. Ne postoje dokazi o teratogenom potencijalu ovog lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sanval 5 mg

Jezgra

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat, vrste A

povidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza

hidroksipropilceluloza

makrogol 400

talk

titanijev dioksid (E171)

karnauba vosak

željezov oksid, crveni (E172)

Sanval 10 mg

Jezgra

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat, vrste A

povidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza

hidroksipropilceluloza

makrogol 400

talk

titanijev dioksid (E171)

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20 tableta u (Al/PVC) blisteru

30 tableta u (Al/PVC) blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanval 5 mg: HR-H-370351114

Sanval 10 mg: HR-H-981597271

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Sanval 5 mg

09.02.1999./16.03.2016.

Sanval 10 mg

09.02.1999./16.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. listopad 2021.