

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zolsana 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg zolpidemtartarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 85,88 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zolsana filmom obložene tablete 10 mg su bijele, ovalne, bikonveksne tablete s urezom na obje strane i utisnutom oznakom "ZIM" i "10" 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

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. 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.

U određenim slučajevima može biti potrebno liječenje dulje od prethodno navedenog; u tom slučaju, ne smije se nastaviti terapija bez ponovnog utvrđivanja statusa bolesnika.

Posebne skupine

Pedijatrijska populacija

Zolpidem se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka koji bi podupirali primjenu u ovoj dobnoj skupini. Dostupni podaci iz placebom

kontroliranih kliničkih ispitivanja navedeni su u dijelu 5.1.

Starije osobe i oslabljeni bolesnici

Starije osobe ili oslabljeni bolesnici mogu biti osobito osjetljivi na učinke zolpidemtartarata. Stoga se takvim bolesnicima preporučuje doza od 5 mg. Ova se doza može povisiti samo u iznimnim slučajevima i ne smije biti veća od 10 mg zolpidemtartarata.

Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

S obzirom da su klirens i metabolizam zolpidemtartarata smanjeni kod oštećenja funkcije jetre, doziranje u takvih bolesnika treba započeti s dozom od 5 mg, uz osobit oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Lijek se uzima peroralno.

Zolpidemtartarat brzo djeluje i zbog toga se mora uzeti neposredno prije odlaska na počinak ili u krevet.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar (zolpidem) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- opstruktivna apneja u snu
- miastenija gravis
- teška insuficijencija jetre
- akutna i/ili teška respiratorna depresija
- poznato prethodno doživljeno kompleksno ponašanje u snu nakon uzimanja zolpidema, vidjeti dio 4.4.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uzrok nesаницe 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 zolpidemom od 7 do 14 dana, može upućivati na prisutnost primarnog psihijatrijskog ili tjelesnog poremećaja te je bolesnika potrebno pažljivo pregledati u pravilnim vremenskim razmacima.

Psihomotorički poremećaji dan nakon uzimanja lijeka

Kao i drugi hipnotici/sedativi, zolpidem ima središnji depresivni učinak.

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.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s respiratornom insuficijencijom

Budući da hipnotici mogu uzrokovati depresiju disanja, potreban je oprez ako se zolpidem propiše

bolesnicima s kompromitiranom respiratornom funkcijom (vidjeti upute za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnici s insuficijencijom jetre

U bolesnika s insuficijencijom jetre potrebno je pridržavati se uputa za doziranje u dijelu 4.2. U slučaju teškog oštećenja funkcije jetre ovaj se lijek ne smije primjenjivati zbog rizika od encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Stariji i oslabljeni bolesnici

Vidjeti preporučeno doziranje u dijelu 4.2. S obzirom na to da postoji rizik od padova u starijih osoba, osobito prilikom ustajanja iz kreveta tijekom noći, potreban je oprez.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.

Primjena u bolesnika sa zluporabom lijekova/narkotika ili alkohola u anamnezi

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

Primjena u bolesnika s psihijatrijskim bolestima

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

Rizik pri istodobnoj primjeni s opioidima

Istodobna primjena Zolsane i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova kao što je Zolsana, s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Zolsane istodobno s opioidima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti također opću preporuku za doziranje u dijelu 4.2.).

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Primjena u bolesnika s depresijom i suicidalnost/suicidalne misli

Nekoliko epidemioloških studija pokazuje povećanu učestalost samoubojstva i pokušaja samoubojstva u bolesnika s depresijom ili bez nje, liječenih benzodiazepinima ili drugim hipnoticima, uključujući zolpidem. Uzročna veza nije ustanovljena.

Istodobna primjena sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) nije pokazala klinički relevantne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5.). 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.

S obzirom na to da nesanica može biti simptom depresije, bolesnika treba ponovno pregledati ako je nesanica i dalje prisutna.

Kao i kod drugih sedativa/hipnotika, zolpidem se ne smije primjenjivati bez odgovarajućeg liječenja podležće depresije ili anksioznosti praćene depresijom (u tih bolesnika može biti povećan rizik samoubojstava).

Bolesnici s dugim QT sindromom

In vitro kardiološka elektrofiziološka studija pokazala je da kada se koristi vrlo visoka koncentracija zolpidema i pluripotentnih matičnih stanica, zolpidem može smanjiti električne impulse za kalijeve kanale povezane s genom hERG. Potencijalna posljedica u bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT-a nije poznata. Kao mjeru opreza treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika liječenja zolpidemom u bolesnika s poznatim kongenitalnim sindromom dugog QT-a.

Opće informacije

Opće informacije vezane uz učinke primijećene nakon primjene benzodiazepina ili ostalih hipnotika, koje liječnik treba uzeti u obzir prilikom propisivanja lijeka, opisane su u nastavku.

Podnošljivost

Nakon ponavljane primjene od nekoliko tjedana, može doći do gubitka djelotvornosti hipnotičkih učinaka benzodiazepina s kratkotrajnim djelovanjem i srodnih lijekova, kao što je zolpidem. Međutim, nije utvrđena tolerancija na zolpidem pri trajanju liječenja do 4 tjedna.

Ovisnost

Primjena benzodiazepina ili srodnih lijekova, kao što je zolpidem, može dovesti do razvoja zlouporabe lijeka i/ili fizičke ili psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti povećava se s dozom i trajanjem liječenja. Rizik od zlouporabe i ovisnosti također je veći u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima i/ili zlouporabom lijekova ili alkohola u anamnezi.

Ti bolesnici moraju biti pod pomnim nadzorom za vrijeme uzimanja hipnotika.

Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja će biti praćen simptomima ustezanja. Oni mogu uključivati glavobolju ili bolove u mišićima, izrazitu anksioznost i napetost, nemir, nesanicu, konfuziju i iritabilnost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i fizički dodir, halucinacije ili epileptički napadaji.

Bolesnici sa zlouporabom lijekova ili alkohola u anamnezi

Zolpidem se mora primjenjivati s izuzetnim oprezom u bolesnika s anamnezom zlouporabe lijekova ili alkohola.

Povratna („rebound“) nesanica

Prolazni sindrom kod kojeg se ponovo i u pojačanom obliku javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje benzodiazepinima ili srodnim tvarima, a simptomi se mogu javiti nakon prestanka liječenja hipnotikom. Mogu biti popraćeni i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, anksioznost i nemir.

Važno je da bolesnik bude svjestan mogućnosti povratne („rebound“) nesаницe, čime se njegova tjeskoba kod pojave ovih simptoma nakon ukidanja lijeka smanjuje na najmanju moguću mjeru. Budući da se rizik od razvoja simptoma ustezanja/povratne nesаницe pokazao većim nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postupno smanjivanje doze tamo gdje je to klinički opravdano.

Postoje indikacije da se simptomi ustezanja, u slučaju primjene benzodiazepina i srodnih tvari s kratkotrajnim djelovanjem, mogu manifestirati i unutar intervala doziranja, osobito kod primjene visokih doza.

Amnezija

Benzodiazepini ili srodne tvari mogu izazvati anterogradnu amneziju. To se stanje najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. Kako bi se smanjio rizik, bolesnici bi si trebali osigurati 8 sati neometana sna (vidjeti dio 4.8.).

Druge psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Druge psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije poput nemira, agitacije, razdražljivosti, agresivnosti, deluzija, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, somnambulizma, neprimjerenog ponašanja, pogoršanja nesаницe i drugih neželjenih učinaka na ponašanje, poznate su kod primjene benzodiazepina i srodnih tvari. Ako se one pojave, primjena lijeka se mora prekinuti. Ove su reakcije vjerojatnije u starijih osoba.

Somnambulizam i povezana ponašanja

Kompleksno ponašanje u snu, uključujući mjesečarenje i druga slična ponašanja kao što su „vožnja u

snu“, pripremanje i konzumacija hrane, telefoniranje ili spolni odnos, praćeni amnezijom za taj događaj, prijavljeni su u bolesnika koji su uzeli zolpidem i nisu bili u potpunosti budni. Ti se događaji mogu javiti nakon prve ili bilo koje kasnije primjene zolpidema. Odmah prekinite lijećenje ako bolesnik doživi kompleksno ponašanje u snu, zbog rizika za bolesnika i druge (vidjeti dio 4.3.). Uporaba alkohola i ostalih depresora središnjeg živčanog sustava sa zolpidemom povećava rizik za takvo ponašanje, kao i prekoraćenje maksimalno preporučenih doza zolpidema.

Teške ozljede

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

Trajanje lijećenja

Trajanje lijećenja treba biti što je kraće moguće. Lijećenje obično traje od nekoliko dana do dva tjedna, ali ne smije biti dulje od četiri tjedna uključujući postupno smanjivanje doze, kada je klinički primjereno. U određenim slučajevima može biti potrebno lijećenje dulje od prethodno navedenog; u tom slučaju, ne smije se nastaviti terapija bez ponovnog utvrđivanja statusa bolesnika (vidjeti dio 4.2.). Preporučuje se obavijestiti bolesnika o ograničenom trajanju lijećenja na početku terapije i detaljno objasniti postupno smanjenje doze.

Pomoćne tvari

Zolsana sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Zolsana sadrži natrij. 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

Ne preporučuje se:

- istodobno uzimanje s alkoholom:

Sedativno djelovanje može biti pojačano kada se lijek uzima u kombinaciji s alkoholom, što utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Potrebno je uzeti u obzir:

- 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.

U slučaju opijatnih analgetika može doći do pojačanja euforije koje dovodi do jačanja psihološke ovisnosti.

Opioidi

Istodobna primjena sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Zolsana, s opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori i induktori CYP450

Zolpidem se metabolizira putem nekoliko enzima citokroma P450. Glavni enzim je CYP3A4, uz

učešće 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; istodobna primjena sa zolpidemom se ne preporučuje.

CYP3A4 inhibitori (azolni antimikotici, makrolidi, sok od grejpa) mogu pojačati učinak zolpidema. Ipak, kada se zolpidem primjenjuje istodobno s itrakonazolom (CYP3A4 inhibitor), njegova farmakodinamika i farmakokinetika nije značajno promijenjena. Nije poznato kliničko značenje ovih rezultata.

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 placebom. Ukupna površina ispod krivulje (AUC) zolpidema pri istodobnoj primjeni s ketokonazolom povećala se 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 te se stoga istodobna primjena ne preporučuje.

Drugi lijekovi

Kada se zolpidem primjenjuje istodobno s mišićnim relaksansima, može biti pojačan njihov učinak, osobito u starijih bolesnika te ako se primjenjuje u višim dozama (rizik od padova).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena zolpidema tijekom trudnoće se ne preporučuje.

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

Zolpidem prolazi placentu.

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz kohortnih ispitivanja ukazuju da izlaganje benzodiazepinu ili tvarima srodnima benzodiazepinu u prvom tromjesečju nije povezano s povećanjem rizika pojave malformacija. Međutim, u pojedinim ranim epidemiološkim studijama (engl. *case-control*) opažen je povećan rizik pojave rascjepa u usnoj šupljini povezanih s primjenom benzodiazepina tijekom trudnoće.

Nakon primjene benzodiazepina ili tvari srodnih benzodiazepinima tijekom drugog i/ili trećeg tromjesečja trudnoće zabilježeni su slučajevi smanjenog fetalnog pokreta i varijabilnosti srčanog ritma fetusa. Primjena zolpidema u kasnoj fazi trudnoće ili tijekom poroda povezana je s učincima na novorođenčad, kao što su hipotermija, hipotonija, poteškoće s hranjenjem (sindrom mlohavog dojenčeta) i depresija disanja, zbog farmakološkog djelovanja lijeka. Zabilježeni su slučajevi teške respiratorne depresije u novorođenčadi.

Štoviše, u novorođenčadi čije su majke kronično uzimale sedative/hipnotike u kasnijim fazama trudnoće, može se razviti psihička ovisnost te mogu biti pod određenim rizikom od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom periodu. Preporučuje se odgovarajuće praćenje novorođenčeta u postnatalnom razdoblju.

Ako se zolpidem propisuje ženama u reproduktivnoj dobi, treba ih upozoriti da obavijeste liječnika radi prestanka liječenja zolpidemom u slučaju da planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne.

Dojenje

Iako se zolpidem izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, ne trebaju ga koristiti trudnice 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

Zolsana 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

Utvrđena je veza između primijenjene doze i nuspojava pri primjeni zolpidemtartarata, posebno za određene nuspojave živčanog i probavnog sustava. Prema preporukama iz dijela 4.2., one bi teoretski trebale biti manje izražene ako se zolpidemtartarat uzme neposredno prije odlaska na počinak ili u krevetu. Nuspojave se najčešće javljaju u starijih bolesnika.

Popis nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	infekcija gornjih ili donjih dišnih putova
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 dio 4.4.)
	Manje često	konfuzija, razdražljivost, nemir, agresija, hodanje u snu (vidjeti dio 4.4.), euforično raspoloženje, kompleksno ponašanje u snu (vidjeti dio 4.4.)
	Rijetko	poremećaj libida
	Vrlo rijetko	deluzije, ovisnost (simptomi ustezanja ili „rebound“ učinci mogu se javiti nakon prekida liječenja)
	Nepoznato	ljutnja, neobično ponašanje
	<i>Većina ovih psihijatrijskih neželjenih učinaka povezana je s „paradoksalnim“ reakcijama.</i>	
Poremećaji živčanog sustava	Često	somnolencija, glavobolja, omaglica, egzacerbacija nesanice, anterogradna amnezija (amnestički učinci mogu biti

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Učestalost	Nuspojava
		povezani s neprimjerenim ponašanjem)
	Manje često	parestezija, tremor, poremećaj pozornosti, poremećaj govora
	Rijetko	smanjena razina svijesti
Poremećaji oka	Manje često	diplopija, zamagljen vid
	Rijetko	pogoršanje vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko	respiratorna depresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljevanje, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	porast enzima jetre
	Rijetko	hepatocelularno, kolestatsko ili oštećenje mješovitog tipa (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip, pruritus, hiperhidroza
	Rijetko	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol 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, pad (pretežno u starijih bolesnika i kada se zolpidem nije uzimao prema preporukama) (vidjeti dio 4.4.)
	Nepoznato	tolerancija na lijek

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Znakovi i simptomi

Stupanj intoksikacije hipnoticima/sedativima obično se razvija kroz različite faze intoksikacije središnjeg živčanog sustava (ovisan o dozi) u rasponu od somnolencije, letargije i konfuzije do gubitka svijesti, respiratorne i cirkulacijske depresije te kome. Osim toga, očekuju se i poremećaj vida, poremećaj govora, distonija, ataksija i mišićna slabost, kao i „paradoksalne reakcije“ (nemir, halucinacije).

U slučajevima predoziranja samo zolpidemom ili zolpidemom u kombinaciji s drugim depresorima SŽS-a (uključujući alkohol), prijavljeni su poremećaji stanja svijesti u rasponu od somnolencije do kome, te mnogo teža simptomatologija, uključujući smrtnu ishodu.

Liječenje

Zolpidem nije dijalizibilan.

Korist dijalize u liječenju predoziranja nije utvrđena. Dijaliza u bolesnika sa zatajenjem bubrega liječenih terapijskim dozama zolpidema nije pokazala smanjenje razine zolpidema.

Potrebno je provesti opće simptomatske i suportivne mjere.

U bolesnika s manjim znakovima intoksikacije potrebno je pratiti respiratorne i kardiovaskularne

funkcije. U težim slučajevima mogu biti potrebne daljnje mjere (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, stabilizacija cirkulacije, intenzivno praćenje).

Ako ispiranje želuca ne koristi, potrebno je primijeniti aktivni ugljen radi smanjivanja apsorpcije. Potrebno je prekinuti primjenu sedativa, čak i ako se pojavi ekscitacija.

Ako se uoče ozbiljni simptomi, može se razmotriti primjena antagonista benzodiazepina flumazenila.

Poznato je da flumazenil ima poluvrijeme eliminacije od približno 40 do 80 minuta. Bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom zbog njegovog kratkotrajnog djelovanja; može se pokazati potreba za dodatnim dozama flumazenila. Međutim, primjena flumazenila može pridonijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

U liječenju predoziranja bilo kojim lijekom, treba imati na umu mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, 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 paradoksnu 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 povlače se 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 nije utvrđena u djece mlađe od 18 godina. Randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje u 201 djece u dobi od 6 do 17 godina s nesanicom povezanom s poremećajem pažnje s hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hyperactivity, ADHD*) nije uspjelo dokazati učinkovitost zolpidema od 0,25 mg/kg/dan (s najviše 10 mg/dan) u usporedbi s placebo. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava činili su najčešće nuspojave koje se uočene kod liječenja sa zolpidemom u odnosu na placebo, a uključivali su omaglicu (23,5% u odnosu na 1,5%), glavobolju (12,5% u odnosu na 9,2%) i halucinacije (7,4% u odnosu na 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 tim 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%).

Ispitivanja su pokazala da zolpidem nije dijalizibilan.

Posebne populacije

Koncentracije zolpidema u plazmi povišene su u starijih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Umjereno smanjenje klirensa prisutno je u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, neovisno jesu li bolesnici na dijalizi. Ostali farmakokinetički parametri ostaju nepromijenjeni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema terapijski značajnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Magnezijev stearat

Hipromeloza

Film ovojnica:
Hipromeloza
Titanijev dioksid (E171)
Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 20 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-483859170

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. studenog 2021.