

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Belbien[®], 10 mg, film tablete

INN: zolpidem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg zolpidem-tartarata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 90,4 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do beličasta, ovalna, bikonveksna film tableta, sa podeonom linijom sa obe strane i oznakom „ZIM“ i „10“ na jednoj strani.

Podeona linija je namenjena deljenju tablete na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indikacije su ograničene na kratkotrajnu terapiju ozbiljnih poremećaja sna kod odraslih osoba:

- povremena nesanica,
- prolazna nesanica.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg, koju treba uzeti neposredno pre odlaska na spavanje. Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu zolpidem-tartarata, koja ne sme da bude veća od 10 mg. Propisanu dozu leka treba uzeti odjednom i lek se ne sme uzimati ponovo tokom iste noći.

Dužina terapije

Kao i kod svih hipnotika, dugotrajna primena se ne preporučuje.

Dužina terapije treba da bude što je moguće kraća i obično treba da traje od nekoliko dana do 2 nedelje, te do maksimalno 4 nedelje uključujući i period postepenog smanjivanja doze, kada je to klinički potrebno (videti odeljak 4.4).

Pacijenta treba posavetovati da na sledeći način primenjuje terapiju:

- 2 do 5 dana kod povremene nesanice (npr. kod putovanja)
- 2 do 3 nedelje kod prolazne nesanice (npr. nakon ozbiljnog događaja)

Veoma kratkotrajna primena ne zahteva postepeno smanjivanje doze.

Produženje terapije preko preporučenog maksimalnog perioda ne sme da se odvija bez ponovne procene stanja pacijenta, s obzirom na to da se rizik od zloupotrebe i zavisnosti povećava sa dužinom trajanja terapije (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena zolpidema kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka koji podupiru primenu leka kod ove starosne populacije. Dostupni podaci iz placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja navedeni su u odeljku 5.1.

Stariji pacijenti

Stariji ili iscrpljeni pacijenti mogu da budu posebno osetljivi na dejstvo zolpidema, pa je preporučena dnevna doza kod ovih pacijenata 5 mg (tj. ½ tablete). Ova preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Pošto su klirens i metabolizam zolpidema smanjeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, primenu kod takvih pacijenata treba započeti dozom od 5 mg, uz poseban oprez kod starijih pacijenata. Kod odraslih (mlađih od 65 godina) ova doza se može povećati do 10 mg samo ukoliko klinički odgovor nije zadovoljavajući i ako se lek dobro podnosi.

Zolpidem se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, jer to može da doprinese razvoju encefalopatije (videti odeljak 4.3).

Način primene

Oralna upotreba.

Lek (tabletu) potrebno je progutati sa malo tečnosti (vode).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Mijastenija gravis,
- Teška respiratorna insuficijencija,
- Teška, akutna ili hronična, insuficijencija jetre (rizik od pojave encefalopatije),
- Sindrom apneje u snu,
- Prethodno neobično ponašanje u snu nakon uzimanja zolpidema (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uzrok nesanice treba utvrditi, kad god je to moguće i lečiti faktore koji je izazivaju pre propisivanja hipnotika. Neuspeh u lečenju nesanice nakon 7 - 14 dana terapije može da ukaže na prisustvo primarnih psihijatrijskih ili fizičkih poremećaja, te pacijenta treba pažljivo pregledati u redovnim vremenskim intervalima.

Dužinu terapije treba jasno naglasiti pacijentu, u zavisnosti od vrste nesanice (videti odeljak 4.2).

Farmakološka tolerancija

Izvesni gubitak sedativnih ili hipnotičkih efekata kratkododelujućih benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima kao što je zolpidem, može se javiti posle ponavljane primene tokom nekoliko nedelja.

Zloupotreba i zavisnost

Upotreba benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima kao što je zolpidem, može da dovede do zloupotrebe i/ili razvoja fizičke i psihičke zavisnosti.

Rizik od zloupotrebe i zavisnosti se povećava sa dozom i dužinom lečenja.

Slučajevi razvoja zavisnosti su češće zabeleženi kod pacijenata koji su bili lečeni zolpidemom duže od 4 nedelje. Rizik od zloupotrebe i zavisnosti je takođe veći kod pacijenata sa anamnezom psihijatrijskih poremećaja i/ili zloupotrebe lekova i zavisnosti od alkohola i droga. Kod pacijenata sa istorijom alkoholizma i zloupotrebom supstanci zolpidem treba davati sa velikim oprezom. Zavisnost od lekova se može javiti i pri terapijskim dozama i/ili kod pacijenata bez individualnih faktora rizika.

Sindrom obustave

Kada se jednom razvije fizička zavisnost, nagli prekid terapije može biti praćen apstinencijalnim simptomima (sindrom obustave).

Neki simptomi su česti i naizgled banalni: nesanica, glavobolja, ekstremna anksioznost, bolovi u mišićima i napetost u mišićima, razdražljivost.

Ostali simptomi se ređe javljaju: agitacija ili čak epizode konfuzije, parestezija ekstremiteta, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, depersonalizacija, derealizacija, halucinacije, delirijum, konvulzije.

Simptomi obustave se mogu javiti u roku od nekoliko dana nakon prekida terapije. Pri primeni kratkodelujućih benzodiazepina, naročito ukoliko se primenjuju visoke doze, simptomi se mogu javiti već i u intervalu između dve doze.

Kombinacija nekoliko benzodiazepina može, bez obzira na anksiolitičku ili hipnotičku indikaciju, povećati rizik od zavisnosti od leka.

Videti odeljak 4.4 „Modaliteti za postepeni prekid lečenja“.

Fenomen povratne (rebound) nesanice

Prolazni sindrom kod koga se simptomi zbog kojih je započeto lečenje benzodiazepinima ili lekovima sličnim benzodiazepinima, ponovo javljaju u pojačanoj formi.

Videti odeljak 4.4 „Modaliteti za postepeni prekid lečenja“.

Promene psihomotornih funkcija

Kao i drugi sedativi/hipnotici, zolpidem ima depresorno dejstvo na centralni nervni sistem (CNS). Promene psihomotornih funkcija će se verovatno javiti u satima nakon uzimanja leka. Rizik od promene psihomotorne funkcije, uključujući smanjenu sposobnost upravljanja vozilom, povećan je u sledećim slučajevima:

- ako se zolpidem uzme manje od 8 sati pre izvođenja aktivnosti koje zahtevaju mentalnu budnost (videti odeljak 4.7)
- ako se uzme veća doza od preporučene
- ako se zolpidem uzima istovremeno sa drugim depresorima CNS-a, drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju zolpidema u krvi, alkoholom ili zabranjenim supstancama (videti odeljke 4.5 i 4.7)

Zolpidem treba uzeti odjednom neposredno pre odlaska na spavanje i ne sme se ponovo uzeti tokom iste noći.

Amnezija

Benzodiazepini ili benzodiazepinima slični lekovi mogu da izazovu anterogradnu amneziju. To stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja leka.

Kako bi se smanjio rizik, pacijenti treba da obezbede 8 sati neometanog sna (videti odeljak 4.8).

Poremećaji ponašanja

Kod nekih pacijenata, benzodiazepini i lekovi slični benzodiazepinima mogu da izazovu sindrom povezan sa različitim stepenima izmenjenog stanja svesti i poremećajima ponašanja i pamćenja.

Mogu se uočiti:

- pogoršanje nesanice, noćne more, uznemirenost, nervoza,
- delirijum ili deluzije, halucinacije, konfuzno stanje slično snu, psihotični simptomi,

- dezinhibicija sa impulsivnošću,
- euforija, iritabilnost,
- anterogradna amnezija,
- sugestibilnost.

Ovaj sindrom može da bude praćen poremećajima koji mogu biti potencijalno opasni po pacijente ili po druge, kao što su:

- neobično ponašanje za pacijenta,
- auto-agresivno ili hetero-agresivno ponašanje, posebno ako okolina pokušava da ometa aktivnost pacijenta,
- automatsko ponašanje sa amnezijom posle događaja.

Ove manifestacije zahtevaju prekid terapije.

Somnambulizam i slična ponašanja

Somnambulizam (*mesečarenje, hodanje u snu*) i druga slična ponašanja, kao što su „spavanje tokom vožnje“, pripremanje i konzumiranje hrane, telefoniranje ili seksualni odnos, kojih se pacijent ne seća, zabeleženi su kod pacijenata koji su primenjivali zolpidem i nisu bili u potpunosti budni. Ovi događaji mogu da se jave nakon prve ili bilo koje sledeće primene zolpidema. Odmah prekinite lečenje ukoliko pacijent doživi složeno ponašanje u snu, zbog rizika po pacijenta i njegovu okolinu (videti odeljak 4.3). Upotreba alkohola i drugih CNS depresora zajedno sa zolpidemom povećava rizik od pojave takvog ponašanja, kao i primena zolpidema u dozama koje premašuju maksimalne preporučene doze.

Rizik od akumulacije

Benzodiazepini i lekovi slični benzodiazepinima (kao i svi lekovi) perzistiraju u organizmu tokom perioda od oko 5 poluvremena eliminacije (videti odeljak 5.2).

Kod starijih pacijenata ili pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre, poluvreme eliminacije se može značajno produžiti. Kod ponovljene primene, lek ili njegovi metaboliti dostižu stanje ravnoteže mnogo kasnije i na mnogo višem nivou. Tek nakon postizanja stanja ravnoteže moguća je procena efikasnosti i bezbednosti leka.

Može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Ovo se ne očekuje pri primeni zolpidema kod oštećenja funkcije bubrega s obzirom na njegov metabolizam (videti odeljak 5.2).

Rizik od istovremene primene sa opioidima

Istovremena primena zolpidema sa opioidima može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome ili smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi kao što je zolpidem, sa opioidima, treba da bude rezervisano za pacijente za koje alternativna terapijska opcija nije moguća. Ukoliko je doneta odluka o primeni zolpidema istovremeno sa opioidima, treba koristiti najmanju efikasnu dozu i dužina terapije mora da bude što je moguće kraća (videti odeljak 4.2). Pacijente treba pažljivo nadzirati na znake i simptome respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, izrazito se preporučuje edukacija pacijenta i njegovog okruženja o ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena zolpidema kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka koji podržavaju primenu leka kod ove starosne populacije.

Stariji pacijenti

Benzodiazepine i lekove slične benzodiazepinima treba primenjivati sa oprezom kod starijih pacijenata, zbog rizika od sedacije i/ili miorelaksantnog dejstva koje može da dovede do padova i

posledično do teških povreda u ovoj populaciji, kao i zbog veće učestalosti poremećaja ponašanja. Rizik od akumulacije dovodi do prilagođavanja doze (videti odeljak 4.2).

Oštećena funkcija jetre

Rizik od akumulacije dovodi do prilagođavanja doze (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba primenjivati zolpidem, jer može da dovede do encefalopatije (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Respiratorna insuficijencija

Kako hipnotici imaju kapacitet da izazovu respiratornu depresiju potrebne su mere opreza ako se zolpidem propisuje pacijentima sa kompromitovanom respiratornom funkcijom (posebno jer anksioznost i agitacija mogu da budu znaci upozorenja dekompenzacije respiratorne funkcije, što je razlog za prelazak na jedinicu intenzivne nege).

Samoubistvo, depresija, teška depresivna epizoda

Neke epidemiološke studije ukazuju na povećanu incidencu suicidalnih misli, pokušaja samoubistva i samoubistava kod depresivnih ili nedeprativnih pacijenata koji su lečeni benzodiazepinima i drugim hipnoticima, uključujući zolpidem. Međutim, uzročna veza nije utvrđena.

S obzirom na to da nesanica može da bude jedan od simptoma depresije, mora da se leči. Pacijenta treba ponovo pregledati, ako se nesanica nastavi.

Kod pacijenata sa teškom depresivnom epizodom:

Benzodiazepine i srodne lekove ne bi trebalo propisivati same, jer dopuštaju da se depresija razvije sama od sebe sa upornošću ili povećanim rizikom od samoubistva.

Suicidalne sklonosti mogu da budu prisutne, zato ovim pacijentima treba propisivati i izdavati najmanje moguće količine leka kako bi se izbegla mogućnost namernog predoziranja od strane pacijenta.

Modaliteti za postepeni prekid lečenja

Moraju se precizno predočiti pacijentu.

Pored potrebe za postepenim smanjenjem doze, pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave „rebound“ fenomena, kako bi se nesanica koja bi mogla nastati usled simptoma povezanih sa prekidom terapije, čak i postepenim, svela na najmanju moguću meru.

Pacijenta treba upozoriti na moguću neprijatnu prirodu ove faze.

Pacijenti sa sindromom produženog QT intervala

In vitro kardiološka elektrofiziološka studija pokazala je da u eksperimentalnim uslovima koji koriste veoma visoku koncentraciju i pluripotentne matične ćelije, zolpidem može da smanji propustljivost hERG kalijumskih kanala. Potencijalna posledica primene zolpidema kod pacijenata sa urođenim sindromom produženog QT intervala nije poznata. Kao mera opreza, potrebno je da se pažljivo razmotri odnos koristi i rizika terapije zolpidemom kod pacijenata sa poznatim sindromom produženog QT intervala.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži 90,4 mg laktoze. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno, suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Hipnotici

Trenutno propisani hipnotici su ili benzodiazepini i srodni lekovi (zolpidem, zopiklon) ili H1 antihistaminici. Pored povećanja sedacije kada se prepisuju sa drugim lekovima za depresiju centralnog nervnog sistema ili, u slučaju konzumiranja alkohola, takođe je potrebno uzeti u obzir, kod

benzodiazepina, mogućnost povećanja respiratornog depresivnog efekta kada su primenjeni sa morfinomimeticima, drugim benzodiazepinima ili fenobarbitalom, a posebno kod starijih.

Lekovi koji deluju depresorno na CNS

Mora se uzeti u obzir da mnogi lekovi ili supstance mogu povećati svoje depresorno dejstvo na CNS i doprineti smanjenju budnosti. To su derivati morfina (analgetici, sredstva za suzbijanje kašlja i supstituciona terapija), neuroleptici, barbiturati, benzodiazepini, anksiolitici koji nisu benzodiazepini (na primer, meprobamat), hipnotici, sedativni antidepresivi (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), sedativni H1 antihistaminici, centralni antihipertenzivi, baklofen, talidomid, antiepileptici i anestetici.

Ne preporučuje se istovremena primena

+ Alkohol (piće ili pomoćna supstanca)

Kod istovremene primene alkohola, sedativni efekat može da bude pojačan, što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Izbegavajte upotrebu alkoholnih pića ili lekova koji sadrže alkohol.

+ Fluvoksamin

Istovremeno primenjen fluvoksamin može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primena ne preporučuje.

+ Inhibitori i induktori CYP450

Istovremeno primenjen ciprofloksacin može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primena ne preporučuje.

+ Kantarion

Pokazana je farmakokinetička interakcija između kantariona i zolpidema. Srednja vrednost C_{max} i PIK (površina ispod krive) bile su smanjene (C_{max} 33,7% manja i PIK 30,0% manja) za zolpidem kod primene istovremeno sa kantarionom u poređenju sa primenom samog zolpidema. Istovremena primena kantariona može da smanji koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primena ne preporučuje.

Kombinacije za koje je potrebno primeniti mere opreza

+ Rifampicin

Smanjuje koncentraciju zolpidema u krvi i efikasnost zolpidema tako što povećava metabolizam jetre. Klinički monitoring. Eventualno primeniti neki drugi hipnotik.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

+ Drugi depresori CNS-a

Može da pojača omamljenost i smanji psihomotornu funkciju dan nakon uzimanja leka, što uključuje i smanjenu sposobnost upravljanja vozilom i rada na mašinama (videti odeljke 4.4 i 4.7). Osim toga, kod pacijenata koji su uzimali zolpidem s antidepresivima, poput bupropiona, dezipramina, fluoksetina, sertralina i venlafaksina, prijavljeni su izolovani slučajevi vizuelnih halucinacija.

+ Barbiturati

Povećan je rizik od respiratorne depresije, koja može biti u slučaju predoziranja sa smrtnim ishodom.

+ Buprenorfin

Istovremena primena sa buprenorfinom koji se koristi u supstitucionoju terapiji može da poveća rizik od respiratorne depresije koja može biti sa smrtnim ishodom. Pažljivo proceniti odnos koristi i rizika ove kombinacije. Obavestiti pacijenta o potrebi pridržavanja propisanih doza.

+ Klozapin

Povećan je rizik od kolapsa sa respiratornim i/ili srčanim zastojeom.

+ Opioidi

Istovremena primena sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi kao što je zolpidem, sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, zbog aditivnog depresivnog efekta na CNS. Doza i dužina istovremene primene terapije treba da budu ograničeni (videti odeljak 4.4).

+Klaritromicin, eritromicin, telitromicin

Blago pojačan sedativni efekat zolpidema.

+Ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol

Blago pojačan sedativni efekat zolpidema.

+Nelfinavir, inhibitori proteaze pojačani ritonaviro

Blago pojačan sedativni efekat zolpidema.

Kada je zolpidem-tartarat primenjivan istovremeno sa ranitidinom, nisu uočene značajne farmakokinetičke interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primena zolpidema tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne i indirektne štetne efekte na reproduktivnu toksičnost.

Zolpidem prolazi placentu.

Veliki broj podataka o trudnicama prikupljenih iz kohortnih studija ne ukazuju da je izloženost benzodiazepinima ili lekovima sličnim benzodiazepinima tokom prvog trimestra trudnoće povezana sa povećanjem rizika od pojave malformacija. Međutim, određene *case-control* studije prijavile su povećanu incidencu rascepa usne i nepca povezanih sa primenom benzodiazepina tokom trudnoće. Prema ovim podacima, incidenca rascepa usne i nepca kod novorođenčadi bi, nakon izlaganja benzodiazepinima tokom trudnoće, bila manja od 2/1000, dok je očekivana stopa u opštoj populaciji 1/1000.

Opisani su slučajevi smanjene pokretljivosti fetusa i varijabilnost srčanog ritma fetusa nakon primene benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima tokom drugog i/ili trećeg trimestra trudnoće. Primena benzodiazepina tokom kasne faze trudnoće ili tokom porođaja, čak i u malim dozama, povezana je sa efektima na novorođenčad, kao što su aksijalna hipotonija, poteškoće sa hranjenjem ("sindrom mlitavog odojčeta") koje za posledicu imaju malo povećanje telesne mase novorođenčeta. Ovi znaci su reverzibilni, ali mogu da traju 1 do 3 nedelje, u zavisnosti od poluvremena eliminacije propisanog benzodiazepina. Pri primeni visokih doza kod novorođenčadi može doći do respiratorne depresije ili apneje i hipotermije. Štaviše, kod novorođenčadi čije su majke dugotrajno uzimale sedative/hipnotike u kasnijim fazama trudnoće, može da se razvije fizička zavisnost i mogu da budu pod rizikom od razvoja simptoma obustave u postnatalnom periodu. Najviše ga karakterišu hiperekscitabilnost, agitacija i tremor novorođenčeta, koji se javlja nakon porođaja. Vreme do početka zavisi od poluvremena eliminacije leka i može biti značajno kada je dugo.

Uzimajući u obzir ove podatke, primena zolpidema tokom trudnoće, bez obzira na termin, se iz predostrožnosti ne preporučuje.

Ukoliko je zolpidem propisan ženi u reproduktivnom periodu, treba je upozoriti da se posavetuje sa lekarom o prekidu terapije, ako planira trudnoću ili ako sumnja da je trudna, kako bi se ponovo procenila korist od terapije.

Na kraju trudnoće, ako se pokaže da je zaista neophodna terapija zolpidemom, izbegavati propisivanje visokih doza i, pri monitoringu novorođenčeta, voditi računa o efektima prethodno opisanim u tekstu.

Dojenje

Primena ovog leka se ne preporučuje tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zolpidem značajno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Osobe koje upravljaju vozilima i rukuju mašinama treba upozoriti da kod primene ovog leka, kao i kod primene drugih hipnotika, može da postoji rizik od pospanosti, produženog vremena reakcije,

vrtočlavi, utrnulosti, zamagljenog vida/duple slike, kao i smanjene budnosti i smanjene sposobnosti upravljanja vozilom jutro nakon uzimanja leka (videti odeljak 4.8).

Da bi se taj rizik minimizirao, preporučuje se najmanje 8 sati odmaranja između primene zolpidema i upravljanja vozilom, rukovanja mašinama i rada na visinama.

Smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom i ponašanja poput „spavanja tokom vožnje“, javljali su se kod primene samog zolpidema u terapijskim dozama.

Dodatno, istovremena primena zolpidema sa alkoholom i drugim depresorima CNS-a povećava rizik od takvog ponašanja (videti odeljke 4.4 i 4.5). Pacijente treba upozoriti da ne piju alkohol i da ne uzimaju druge psihoaktivne supstance dok se leče zolpidemom.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva navedena u narednoj tabeli klasifikovana su prema klasama sistema organa, a unutar svake klase sistema organa po učestalosti ispoljavanja u sledeće kategorije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Neželjena dejstva su povezana sa primenjenom dozom i individualnom osetljivošću pacijenta.

Klasa sistema organa i učestalost	Neželjena dejstva
<i>Infekcije i infestacije</i>	
često	infekcija gornjih delova respiratornog trakta, infekcija donjih delova respiratornog trakta
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
nepoznata	Quinke-ov edem
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
povremeno	poremećaj apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji (videte odeljak 4.4)</i>	
često	halucinacije, agitacija, noćne more, depresija (videti odeljak 4.4)
povremeno	konfuzija, razdražljivost, uznemirenost, agresija, somnambulizam (videti odeljak 4.4), euforija, neobično ponašanje u snu (videti odeljak 4.4)
retko	poremećaj libida
veoma retko	fizička i psihička zavisnost, čak i pri terapijskim dozama, sa sindromom obustave ili “rebound” fenomenom, koji mogu da se jave nakon prekida terapije)
nepoznata	poremećaji ponašanja, bes, delirijum (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
često	smanjena budnost ili pospanost (naročito kod starijih), glavobolja, vrtoglavica, pogoršanje nesanice, kognitivni poremećaji kao što je anterogradna amnezija, do koje može doći čak i pri terapijskim dozama, pri čemu se rizik povećava proporcionalno dozi
povremeno	parestezija, tremor, poremećaj pažnje, poremećaj govora
retko	izmenjena svest
nepoznata	ataksija, napetost
<i>Poremećaji oka</i>	
povremeno	diplopija, zamagljen vid
veoma retko	oštećenje vida
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
veoma retko	respiratorna depresija (videti odeljak 4.4)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
često	dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
povremeno	porast nivoa enzima jetre

retko	hepatocelularno, holestatsko ili mešovito ostećenje jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
povremeno	osip, pruritus
retko	urtkarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
povremeno	artralgija, mialgija, spazmi mišića, mišićna slabost
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
često	astenija
retko	nestabilnost pri hodu ili čak padovi

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučajevima predoziranja, naročito u kombinaciji sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema (uključujući alkohol), prognoza može biti životna ugroženost. U slučaju predoziranja samim zolpidemom, u dozama do 400 mg, prognoza je uvek bila povoljna.

U slučajevima predoziranja zolpidemom, samim ili u kombinaciji sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema (uključujući alkohol), prijavljeni simptomi i znaci predoziranja su uglavnom depresija centralnog nervnog sistema u rasponu od somnolencije do kome, u zavisnosti od unesene količine.

Blagi slučajevi se manifestuju znacima mentalne konfuzije i letargije.

Prijavljeni ozbiljniji slučajevi se manifestuju ataksijom, hipotonijom, hipotenzijom, respiratornom depresijom, a izuzetno smrtnim ishodom.

U slučaju da se oralno predoziranje dogodilo pre jednog sata, potrebno je izazvati povraćanje ako je pacijent pri svesti ili, ako to nije moguće, isprati želudac, uz zaštitu disajnih puteva. Nakon ovog vremena, primena aktivnog uglja može da smanji resorpciju.

Preporučeno je pažljivo praćenje kardio-respiratornih funkcija u specijalizovanom okruženju.

Primena flumazenila može biti korisna za dijagnozu i/ili terapiju namernog ili slučajnog predoziranja benzodiazepina.

Flumazenil antagonizuje efekte benzodiazepina, pa može podstaći pojavu neuroloških poremećaja (konvulzija), posebno kod epileptičnih pacijenata.

Zolpidem se ne uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psiholeptici, lekovi srodni benzodiazepinima

ATC šifra: N05CF02

Zolpidem je imidazopiridin, hipnotik sličan benzodiazepinima, koji se selektivno vezuje za omega-1 podtip receptora (takođe poznat kao benzodiazepin-1 podtip) koji odgovara GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 subjedinicu, dok se benzodiazepini neselektivno vezuju za i za omega-1 i za omega-2 podtipove receptora. Modulacija hloridnog jonskog kanala preko ovih receptora dovodi do specifičnih sedativnih dejstava zolpidema. Ova dejstva se poništavaju posle primene antagoniste benzodiazepina, flumazenila.

Kod životinja: selektivno vezivanje zolpidema za omega-1 receptore može da objasni prividno odsustvo miorelaksantnih i antikonvulzivnih dejstava kod životinja pri hipnotičkim dozama, koja se obično ispoljavaju kod primene benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

Kod ljudi: zolpidem smanjuje vreme uspavlivanja i broj buđenja, te povećava dužinu i kvalitet spavanja. Ova dejstva su povezana sa karakterističnim EEG profilom, koji se razlikuje od onog kod benzodiazepina. U ispitivanjima u kojima je mereno vreme (u procentima) provedeno u svakoj fazi sna, generalno je pokazano da zolpidem održava faze sna. U preporučenoj dozi, zolpidem ne utiče na trajanje paradoksalnog sna (REM). Očuvanje dubokog sna (stadijumi 3 i 4 sporotalasnog spavanja) može da se objasni selektivnim vezivanjem zolpidema za omega-1 receptore. Sva identifikovana dejstva zolpidema se povlače posle primene antagoniste benzodiazepina, flumazenila.

Randomizovanim ispitivanjima uverljivo je dokazana efikasnost zolpidema samo u dozi od 10 mg.

U randomizovanom dvostruko slepom ispitivanju u kojem su učestvovala 462 zdrava dobrovoljca sa prolaznom nesanicom, koji nisu bili starije dobi, primena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vreme do uspavlivanja za 10 minuta u poređenju sa placebom, dok je primena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vreme do uspavlivanja za 3 minuta.

U randomizovanom dvostruko slepom ispitivanju u kojem je učestvovalo 114 pacijenata sa hroničnom nesanicom, koji nisu bili starije dobi, primena zolpidema u dozi od 10 mg skratila je srednje vreme do uspavlivanja za 30 minuta u poređenju sa placebom, dok je primena zolpidema u dozi od 5 mg skratila vreme do uspavlivanja za 15 minuta.

Kod nekih pacijenata niža doza od 5 mg mogla bi da bude efikasna.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost zolpidema nije utvrđena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Randomizovano, placebom kontrolisano, ispitivanje koje je uključivalo 201. pedijatrijskog ispitanika uzrasta 6-17 godina sa nesanicom povezanom sa poremećajem pažnje sa hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), nije uspeo da pokaže efikasnost zolpidema u dozi od 0,25 mg/kg/dan (maksimalno 10 mg/dan) u poređenju sa placebom. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema činili su najčešće neželjene događaje uočene u grupi na zolpidemu u odnosu na placebo i uključivali su: vrtoglavicu (23,5% u odnosu na 1,5%), glavobolju (12,5% u odnosu na 9,2%) i halucinacije (7,4% u odnosu na 0%) (videti odeljke 4.2 i 4.3).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bioraspoloživost zolpidema posle oralne primene je oko 70%, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se u periodu između 0,5 i 3 sata.

Distribucija

Pri primeni terapijskih doza, farmakokinetika je linearna. Stepem vezivanja za proteine plazme je oko 92%. Volumen distribucije kod odraslih iznosi $0,54 \pm 0,02$ L/kg.

Eliminacija

Zolpidem se eliminiše u obliku neaktivnih metabolita (metabolizam u jetri), najvećim delom urinom (oko 60%) i fecesom (oko 40%). Ne deluje induktivno na enzime jetre.

Srednja vrednost poluvremena eliminacije u plazmi je 2,4 sata (0,7-3,5 sata).

Posebne populacije

- Kod starijih osoba zapaženo je smanjenje hepatičkog klirensa. Maksimalna koncentracija je veća za, približno 50%, bez značajnog produžavanja poluvremena eliminacije (u proseku 3 sata). Volumen distribucije opada na $0,34 \pm 0,05$ L/kg.
- Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, nezavisno od toga da li su na dijalizi ili ne, zapažen je umeren pad klirensa. Ostali kinetički parametri ostaju nepromenjeni. Zolpidem se ne može ukloniti dijalizom.
- Bioraspoloživost je kod pacijenata sa insuficijencijom jetre povećana, klirens je značajno smanjen, a poluvreme eliminacije produženo (oko 10 sati).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema terapijski značajnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Hipromeloza

Natrijum-skrobglikolat (tip A)

Magnezijum-stearat

Film (omotač) tablete Opadry Y-1-7000 Belo:

Hipromeloza

Titan-dioksid (E 171)

Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i

Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457633 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.09.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.