

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

□ LUNATA  
5 mg  
10 mg  
film tablete  
*zolpidem*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Lunata 5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg zolpidem-tartarata.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: 47,55 mg laktoza, monohidrat.

#### Lunata 10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg zolpidem-tartarata.

Pomoćna supstanca sa poznatim djelovanjem: 47,55 mg laktoza, monohidrat.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\* film tableta

#### Lunata 5 mg film tablete

Okrugle, ružičasto-crvene, bikonveksne film tablete bez prelomne crte.

#### Lunata 10 mg film tablete

Okrugle, bijele, bikonveksne film tablete sa prelomnom crtom na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nesanica (kratkotrajno liječenje, maksimalno četiri sedmice), u situacijama kada nesanica iscrpljuje pacijenta ili uzrokuje teške smetnje za pacijenta.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje zolpidema je individualno.

Lijek treba uzeti odjednom i ne smije se ponovno uzeti tokom 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 je obično od nekoliko dana do dvije sedmice, a najviše četiri sedmice, uz postepeno smanjenje doze, ukoliko je klinički indikovano.

Ne preporučuje se primjena zolpidema sa drugim poznatim depresorima CNS-a, ali ukoliko je to neophodno, zbog mogućeg dodatnog djelovanja, doza se mora smanjiti.

### Specifične populacije:

#### *Pedijatrijska populacija*

Lijek Lunata se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljnih podataka koji bi podupirali primjenu u ovoj dobnoj grupi. Dostupni dokaz iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja prikazan je u dijelu 5.1.

#### *Starije osobe*

Stariji ili iscrpljeni pacijenti mogu biti osobito osjetljivi na efekte zolpidema, zbog toga se preporučuje doza od 5 mg. Ova preporučena doza se ne smije premašiti.

#### *Poremećaji funkcije jetre*

S obzirom da je klirens i metabolizam zolpidem smanjen kod oštećenja jetre, doziranje kod takvih pacijenata treba započeti sa 5 mg, uz osobit oprez kod starijih pacijenata. Kod odraslih (mlađih od 65 godina) doza se može povećati na 10 mg samo ako je klinički odgovor neadekvatan, a lijek se dobro podnosi.

Zolpidem se ne smije koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre jer može doprinijeti encefalopatiji (pogledati dio 4.3).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na zolpidem ili pomoćne supstance ovog lijeka, opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, miastenija gravis, teška jetrena insuficijencija, akutna i/ili teška respiratorna depresija. U nedostatku podataka, zolpidem ne bi trebalo propisivati djeci ili pacijentima sa psihotičkim oboljenjima.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Simptomatski tretman nesanice trebalo bi početi samo nakon pažljive procjene pacijenta. Prije uzimanja lijeka potrebno je, po mogućnosti, utvrditi i ukloniti primarne uzroke nesanice. Neuspješno suzbijanje nesanice nakon terapije od sedam do 14 dana može da ukaže na prisustvo primarnog psihijatrijskog ili psihičkog poremećaja, te pacijente treba pažljivo ponovo procjenjivati u redovnim intervalima. Pogoršanje nesanice ili pojava novih simptoma u ponašanju može biti posljedica neprepoznate psihijatrijske ili fizičke bolesti.

#### Smanjena psihomotorna funkcija dan nakon uzimanja lijeka

Kao i ostali sedativi/hipnotici, Lunata ima depresorno dejstvo na CNS. Rizik od smanjene psihomotorne 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 (pogledati dio 4.7);
- ako se uzme veća doza od preporučene;
- ako se zolpidem uzima istovremeno sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema, drugim lijekovima koji povećavaju koncentraciju zolpidema u krvi, alkoholom ili nedopuštenim supstancama (pogledati dio 4.5).

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

### **Specifične grupe pacijenata**

#### *Respiratorna insuficijencija*

Zolpidem je potrebno s oprezom primjenjivati kod pacijenata sa kompromitovanom respiratornom funkcijom, jer sedativi i hipnotici izazivaju respiraciju.

#### *Jetrena insuficijencija:*

Zolpidem se ne smije koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre jer može doprinijeti encefalopatiji (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

*Stariji pacijenti:* pogledati dio 4.2.

#### *Pedijatrijski pacijenti:*

Bezbednost i efikasnost zolpidema nije utvrđena kod pacijenata mlađih od 18 godina.

#### *Primjena kod pacijenata sa istorijom zloupotrebe droga ili alkohola:*

Poseban oprez potreban je kada se lijek propisuje pacijentima koji su bili ovisnici o lijekovima ili alkoholu. Ove pacijente za vrijeme liječenja zolpidemom ili nekim drugim hipnotikom treba strogo kontrolisati, zbog mogućnosti rizika od sticanja navike i psihičke ovisnosti.

#### *Psihotičke bolesti*

Hipnotici kao što su zolpidem se ne preporučuju za liječenje primarne psihotičke bolesti.

#### *Depresija*

Kao i sa drugim sedativima/hipnoticima, zolpidem treba davati s oprezom pacijentima sa simptomima depresije. S obzirom na to da mogu postojati suicidalne sklonosti, ovim pacijentima treba davati najmanje moguće količine lijeka zbog mogućnosti namjernog predoziranja pacijenta.

Već postojeća depresija može se ponovo javiti tokom primjene zolpidema. Budući da nesanica može biti simptom depresije, upotrebu zolpidema treba razmotriti ukoliko se nesanica nastavi. Opšte informacije o efektima nakon primjene benzodiazepina i drugih hipnotičkih lijekova koje bi ljekar trebalo da uzme u obzir, opisane su u nastavku.

#### *Tolerancija*

Nakon ponavljane primjene tokom nekoliko sedmica može doći do smanjenja efikasnosti hipnotičkog djelovanja benzodiazepina s kratkotrajnim djelovanjem i srodnih pripravaka.

#### *Ovisnost*

Upotreba benzodiazepina i srodnih pripravaka može uzrokovati razvoj fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti se povećava s dozom i trajanjem liječenja, a veći je kod pacijenata koji su imali psihijatrijske poremećaje ili su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu.

Takve bi pacijente trebalo pažljivo pratiti prilikom primjene hipnotika.

Ukoliko dođe do razvoja psihičke ovisnosti, nagli prekid liječenja će biti praćen simptomima ovisnosti. Oni se mogu sastojati od glavobolje ili boli u mišićima, izuzetne tjeskobe i napetosti, nemira, konfuzije i razdražljivosti. U težim slučajevima se mogu javiti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, neosjetljivost i trnci u ekstremitetima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi.

#### *„Rebound” nesanica (povratna nesanica)*

Prolazni sindrom kod kojeg se ponovo u pojačanom obliku javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje benzodiazepinom ili srodnim pripravcima, a simptomi se mogu javiti nakon ukidanja liječenja hipnotikom. To može biti popraćeno i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, tjeskobu i uznemirenost.

Važno je da pacijent bude svjestan mogućnosti povratne (eng. *rebound*) nesаницe, čime se njegov strah zbog pojave ovih simptoma nakon ukidanja lijeka smanjuje na najmanju moguću mjeru. Budući da je rizik od povratnih simptoma pri ukidanju veći nakon naglog ukidanja liječenja, preporučuje se postepeno smanjivanje doze, ako je klinički opravdano.

Postoje indikacije da se simptomi koji prate ukidanje kod primjene benzodiazepina i srodnih pripravaka kratkotrajnog djelovanja mogu manifestovati unutar intervala doziranja, posebno u slučajevima velikih doza.

### *Amnezija*

Benzodiazepini i srodni spojevi mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja pripravka i stoga bi radi smanjenja rizika pacijenti trebalo da imaju neprekinut san u trajanju od sedam do osam sati (pogledati dio 4.8).

### *Psihičke i „paradoksalne“ reakcije*

Paradoksalne reakcije poput uznemirenosti, pojačane nesanice, agitacije, iritabilnosti, agresivnosti, iluzija, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihotičkih reakcija, neprikladnog ponašanja i ostalih neželjenih dejstava kod ponašanja, poznate su popratne pojave benzodiazepina i srodnih pripravaka. U slučaju njihove pojave treba prekinuti sa uzimanjem lijeka. Ove se reakcije mogu češće javiti kod starijih pacijenata.

### *Mjesečarenje i povezana ponašanja*

Hodanje u snu (mjesečarenje) i druga povezana ponašanja, kao što su vožnja u snu, priprema i konzumacija hrane, telefoniranje ili seksualna aktivnost, kojih se pacijent kasnije ne sjeća, zabilježeni su kod lica koja su uzimala zolpidem i nisu bila potpuno budna. Konzumiranje alkohola i drugih CNS depresora sa zolpidemom izgleda da povećavaju rizik od takvih ponašanja, kao i korištenje zolpidema u dozama većim od maksimalne preporučene doze. Prekid zolpidema potrebno je pažljivo razmotriti kod pacijenata koji prijavljuju takva ponašanja (primjer, spavaju tokom vožnje), s obzirom na rizik za pacijenta i druge (pogledati dijelove 4.5 i 4.8).

### *Teške povrede*

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

Rizik od istovremene upotrebe opioida:

Istovremena upotreba zolpidema i opioida može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje sedativa kao što su benzodiazepini ili povezani lijekovi, kao što je Lunata sa opioidima, treba rezervisati za pacijente za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće.

Ako se donese odluka da se Lunata preporučuje istovremeno sa opioidima, treba koristiti najnižu efektivnu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (pogledati takođe preporuku o opštoj dozi u dijelu 4.2).

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. S tim u vezi, preporučuje se da se pacijenti i njihovo okruženje informišu o ovim simptomima (pogledati dio 4.5).

### *Pomoćne supstance*

Lijek Lunata sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukozu-galaktozu malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

### **Ne preporučuje se**

Ne preporučuje se istovremeno uzimanje zolpidema s alkoholom. Alkohol povećava depresivno djelovanje zolpidema na centralni nervni sistem. To utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama.

### **Potrebno je uzeti u obzir**

#### *Kombinacija sa depresorima CNS:*

Potenciranje centralnih depresivnih efekata može se javiti kod istovremene primjene sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anesteticiima i sedativnim antihistaminicima. Zbog toga istovremena primjena zolpidema s tim lijekovima može pojačati omamljenost i smanjiti psihomotornu funkciju dan nakon uzimanja lijeka, što uključuje i smanjenu sposobnost upravljanja vozilom (pogledati dijelove 4.4 i 4.7). Osim toga, kod

pacijenata koji su uzimali zolpidem s antidepresivima poput bupropiona, dezipramina, fluoksetina, sertralina i venlafaksina, prijavljeni su izolirani slučajevi vidnih halucinacija.

Istovremeno primijenjen fluvoksamin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

U slučaju narkotičkih analgetika može doći do pojačavanja euforije, što takođe može dovesti do pojačane psihičke ovisnosti.

**Opioidi:**

Istovremena upotreba sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Lunata sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog CNS depresivnog efekta. Doziranje i trajanje istovremene upotrebe treba ograničiti (pogledati dio 4.4).

*CYP450 inhibitori i induktori:*

Istovremeno primijenjen ciprofloksacin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Jedinjenja koja inhibiraju određene enzime jetre (naročito citohrom P450) mogu pojačati djelovanje benzodiazepina i benzodiazepinu sličnih lijekova.

Zolpidem se metabolizuje putem nekoliko jetrenih citohrom P450 enzima, a glavni enzim je CYP3A4 s doprinosom CYP1A2. Farmakodinamski efekat zolpidema se smanjuje kada se primjenjuje s rifampicinom i kantaronom (CYP3A4 induktori). Pokazano je da kantaron (*St. John's Wort*) ima farmakokinetičku interakciju sa zolpidemom. Srednji Cmax i AUC su smanjeni (33,7 i 30,0% niži, respektivno) za zolpidem koji se primjenjuje sa kantaronom u poređenju sa samo zolpidemom. Istovremena primjena kantarana može smanjiti nivo zolpidema u krvi, ne preporučuje se istovremena upotreba.

Međutim, kada se zolpidem primjenjuje s itrakonazolom (CYP3A4 inhibitor) njegova farmakokinetika i farmakodinamika nije značajno promijenjena. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

Istovremena primjena zolpidema s ketokonazolom (200 mg dva puta dnevno) koji je snažan inhibitor CYP3A4, produžava poluvrijeme eliminacije zolpidema, povećava ukupni AUC, a očito smanjuje oralni klirens u odnosu na zolpidem plus placebo. Ukupni AUC za zolpidem, gdje se primjenjuje s ketokonazolom, povećava se za faktor 1,83 u odnosu na sam zolpidem. Rutinsko prilagođavanje doze zolpidema ne smatra se nužnim, ali pacijente treba upozoriti da korištenje zolpidema s ketokonazolom može pojačati sedativno djelovanje.

Istovremeno primijenjen ciprofloksacin može povećati koncentraciju zolpidema u krvi; stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Budući da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidema, moguće interakcije s lijekovima koji su supstrati ili induktori CYP3A4 treba uzeti u obzir.

*Ostali lijekovi:*

Kada se zolpidem primjenjivao s ranitidinom, nisu primijećene značajne farmakokinetičke interakcije.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Dostupni podaci za zolpidem za trudnice su vrlo ograničeni. Iako su istraživanja na životinjama pokazala da zolpidem nema teratogena ili embriotoksična dejstva, bezbjednost u trudnoći nije utvrđena. Kao i kod svih lijekova, zolpidem treba izbjegavati u trudnoći, naročito tokom prvog trimestra.

Ako je lijek propisan ženi u reproduktivnoj dobi, treba je upozoriti da se obrati svom ljekaru u vezi prekida primjene lijeka ako namjerava postati ili sumnja da je trudna.

Ukoliko se, iz opravdanih medicinskih razloga, zolpidem primjenjuje tokom kasne faze trudnoće ili tokom poroda, mogu se očekivati efekti na novorođenče, kao što su hipotermija, hipotonija i umjerene respiratorne depresije, zbog farmakološkog djelovanja lijeka. Slučajevi teške neonatalne respiratorne depresije su zabilježeni kada je zolpidem primjenjivan s drugim CNS depresorima na kraju trudnoće.

Djeca rođena od majki koje su hronično uzimale benzodiazepine ili benzodiazepin-slične lijekove u kasnijim fazama trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost, a mogu biti na nekom riziku od razvoja simptoma apstinencije u postnatalnom razdoblju.

## Laktacija

Male količine zolpidema se pojavljuju u majčinom mlijeku. Stoga se primjena zolpidema kod dojilja ne preporučuje.

### 4.7. Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

□ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

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

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

Nadalje, istovremena primjena zolpidema s alkoholom i drugim depresorima centralnog nervnog sistema povećava rizik od takvih ponašanja (pogledati dijelove 4.4 i 4.5). Pacijente treba upozoriti da ne piju alkohol i da ne uzimaju druge psihoaktivne supstance dok se liječe zolpidemom.

### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su kategorizovana prema organskim sistemima.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često ( $\geq 10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $> 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Postoje dokazi o dozno-ovisnim pojavama neželjenih dejstava koje su povezane sa primjenom zolpidema, posebno onih u CNS-u i gastrointestinalnom traktu. Kao što je preporučeno u dijelu 4.2, neželjena dejstva bi trebala da budu manje izražena ako se zolpidem uzima neposredno prije spavanja ili neposredno prije polaska na spavanje.

Neželjena dejstva najčešće se javljaju kod starijih pacijenata.

#### *Infekcije i infestacije*

Često: infekcije gornjih disajnih puteva, infekcije donjih disajnih puteva.

#### *Poremećaji imunološkog sistema*

Nepoznato: angioneurotski edem.

#### *Psihijatrijski poremećaji*

Često: halucinacije, uznemirenost, noćna mora, depresija (pogledati dio 4.4).

Manje često: konfuzno stanje, razdražljivost, nemir, agresivnost, mjesečarenje (pogledati dio 4.4), euforično raspoloženje.

Rijetko: poremećaji libida

Vrlo rijetko: obmana, ovisnost (simptomi apstinencije ili povratna dejstva mogu se pojaviti nakon prestanka liječenja)

Nepoznato: bijes, psihoze, abnormalno ponašanje.

Većina ovih psihijatrijskih neželjenih dejstava su povezana s paradoksalnim reakcijama.

#### *Poremećaji nervnog sistema*

Često: pospanost, glavobolja, vrtoglavica, pogoršanje nesanice, kognitivni poremećaji kao anterogradna amnezija (amnestička dejstva mogu biti povezana s neprikladnim ponašanjem).

Manje često: parestezija, tremor, poremećaj pažnje, poremećaj govora.

Rijetko: smanjen nivo svijesti.

#### *Poremećaji oka*

Manje često: diplopija, zamućen vid.

Vrlo rijetko: oštećenje vida

#### *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Vrlo rijetko: respiratorna depresija (pogledati dio 4.4).

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Često: proliv, mučnina, povraćanje, bol u stomaku.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Manje često: povišeni jetreni enzimi,

Rijetko: hepatocelularno, holestatsko ili mješovito oštećenje jetre (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 4.4)

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Manje često: poremećaj apetita.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Manje često: osip, svrab, hiperhidroza.

Rijetko: urtikarija.

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

Često: bol u leđima

Manje često: mijalgija, mišićni spazmi, mišićna slabost.

#### *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Često: umor.

Rijetko: poremećaji hoda, pad (uglavnom kod starijih pacijenata i kada zolpidem nije primijenjen u skladu s preporukama ljekara) (pogledati dio 4.4.).

Nepoznato: tolerancija na lijek.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### **Znakovi i simptomi:**

U slučajevima predoziranja zolpidemom samostalno ili zajedno s drugim CNS depresorima (uključujući alkohol), prijavljeni su poremećaj stanja svijesti u rasponu od pospanosti do kome, a zabilježeni su i slučajevi fatalnog ishoda.

##### **Terapija:**

Potrebno je primijeniti opšte simptomatske i suportivne mjere. Ako nema prednosti u ispiranju želuca,

treba dati aktivni ugljen da bi se smanjila apsorpcija. Lijekove za umirenje ne treba primjenjivati čak i ako dođe do uznemirenja.

Kada se pojave ozbiljni simptomi može se primijeniti flumazenil. Flumazenil ima poluvrijeme eliminacije od oko 40 do 80 minuta. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog ovog kratkog djelovanja, jer mogu biti potrebne dodatne doze flumazenila. Međutim, primjena flumazenila može doprinijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzije).

Zolpidem nije dijalizibilan.

Vrijednost dijalize u liječenju predoziranja nije utvrđena. Dijaliza kod pacijenata sa zatajenjem bubrega koji su primali terapijske doze zolpidema nije pokazala nikakvo smanjenje koncentracije zolpidema. U liječenju predoziranja s bilo kojim lijekom treba imati na umu da je možda uzeto više različitih lijekova.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

*Farmakoterapijska grupa:* imidazopiridini, hipnotici i sedativi

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* N05CF02

(selektivni modulator GABA-receptora za tip omega-1 receptora hipnotičkih lijekova).

Zolpidem je imidazopiridin koji se pretežno vezuje za receptore podtipa omega-1 (takode poznat kao podtip benzodiazepin-1) koji odgovara GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 podtip, dok se benzodiazepini neselektivno vežu i za oba podtipa omega receptora. Modulacija kanala anjona hlorida preko ovog receptora dovodi do određenih sedativnih efekata koje pokazuje i zolpidem. Ovi efekti se poništavaju pomoću antagonista benzodiazepina flumazenil.

Kod životinja: selektivno vezivanje zolpidema za omega-1 receptore može objasniti nepostojanje miorelaksacionog i antikonvulzivnog dejstva kod životinja sa hipnotičkim dozama, koje se obično javljaju kod benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

Kod ljudi: zolpidem smanjuje latenciju sna i broj buđenja, te povećava trajanje spavanja i kvalitet sna. Ovi efekti su povezani s karakterističnim EEG profilom, koji se razlikuje od benzodiazepina. U studijama o postotku vremena provedenog u svakoj fazi sna, zolpidem je pokazao očuvanje faze spavanja. U preporučenim dozama, zolpidem nema uticaja na paradoksalno trajanje sna (REM). Očuvanje dubokog sna (faza 3 i 4 - sporih talasa spavanja) može se objasniti selektivnim vezivanjem zolpidema za omega-1. Svi opisani efekti zolpidema se ukidaju primjenom antagonista benzodiazepina flumazenil.

Randomiziranim ispitivanjima uvjerljivo je dokazana efikasnost 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 pacijenata sa hroničnom 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 pacijenata niža doza od 5 mg mogla biti efikasna.

Pedijatrijska populacija: Bezbjednost i efikasnost zolpidema kod pacijenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Zbog toga se zolpidem ne smije propisivati u ovoj populaciji. Randomizirano placebom kontrolirano ispitivanje kod 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 i poremećaji nervnog sistema predstavljali su najčešća neželjena dejstva opažena nakon početka liječenja (tretman hitnih neželjenih dejstava) kod zolpidema u usporedbi s placebom, a uključivali su vrtoglavicu (23,5% nasuprot 1,5%), glavobolju (12,5% nasuprot 9,2%), te halucinacije (7,4% nasuprot 0%), pogledati dio 4.2.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Zolpidem ima i brzu apsorpciju i pojavu hipnotičkog djelovanja. Bioraspoloživost je 70% nakon oralne primjene i pokazuje linearnu kinetiku u rasponu terapijskih doza. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se između 0,5 i 3 sata.

Poluvrijeme eliminacije je kratko, s prosjekom od 2,4 sata ( $\pm 0,2$  h) i trajanje djelovanja je do 6 sati. Vezivanje za proteine iznosi  $92,5\% \pm 0,1\%$ . Metabolizam prvog prolaza u jetri iznosi oko 35%.

Ponavljana primjena je pokazala da ne mijenja vezivanje za proteine koji bi ukazivali na nedostatak konkurencije između zolpidema i njegovih metabolita za mjesta vezivanja.

Volumen distribucije kod odraslih je  $0,54$  l/kg  $\pm 0,02$  l/kg, a smanjuje se na  $0,34$  l/kg  $\pm 0,05$  l/kg kod vrlo starih lica.

Svi metaboliti su farmakološki neaktivni, te se eliminišu putem mokraćne (56%) i stolicom (37%). U ispitivanjima je prikazano da se zolpidem ne može ukloniti dijalizom.

Koncentracije u plazmi su povećane kod starijih ispitanika i kod onih s oštećenjem jetre. Kod pacijenata s bubrežnom insuficijencijom, koji su na dijalizi ili ne, postoji umjereno smanjenje klirensa.

Drugi farmakokinetički parametri su nepromijenjeni.

Zolpidem se metabolizuje putem nekoliko jetrenih enzima citohroma P450, a glavni enzim je CYP3A4 s doprinosom CYP1A2. Budući da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidema, moguće interakcije s lijekovima koji su supstrati ili indukuju CYP3A4 treba uzeti u obzir.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih studija za ispitivanje farmakologije bezbjednosti lijeka, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i toksičnost reprodukcije nisu pokazali druge specifične rizike za ljude.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

#### Lunata 5 mg film tablete

##### *Jezgro tablete*

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-skrobglikolat;

Hipromeloza,

Magnezijum-stearat.

##### *Film-obloga:*

Sepisperse suvi, ružičasti: hipromeloza; celuloza, mikrokristalna; titan-dioksid; gvožđe-oksidi, crveni.

#### Lunata 10 mg film tablete

##### *Jezgro tablete*

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Natrijum-skrobglikolat;

Hipromeloza,

Magnezijum-stearat.

##### *Film-obloga:*

Opadraj, bijeli: hipromeloza; makrogol 400; titan-dioksid.

## 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok trajanja

4 (četiri) godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

## 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.  
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 10 tableta (1 blister) ili 20 tableta (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

## 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

## 6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**  
ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**  
ALKALOID d.o.o. Sarajevo  
Isevića sokak 6, Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

## 8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Lunata, 10 x 5 mg, film tableta: 04-07.3-2-5872/23 od 13.06.2024.
- Lunata, 20 x 5 mg, film tableta: 04-07.3-2-5873/23 od 13.06.2024.
- Lunata, 10 x 10 mg, film tableta: 04-07.3-2-5874/23 od 13.06.2024.
- Lunata, 20 x 10 mg, film tableta: 04-07.3-2-5875/23 od 13.06.2024.

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

13.06.2024.