

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

▲ ZASAN
film tableta
5 mg
10 mg
zolpidem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ZASAN 5 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg zolpidema kao aktivnu supstancu.
ZASAN 10 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg zolpidema kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
ZASAN 5 mg
Ujednačene, okrugle, blago bikonveksne, roze filmom obložene tablete.
Zasan 10 mg
Bijele, okrugle, ravne, filmom obložene tablete

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje iscrpljujuće nesanice ili nesanice koja uzrokuje velike smetnje. Zolpidem je namijenjen za kratkotrajno liječenje nesanice kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje Lijek je potrebno uzeti u pojedinačnoj dozi i ne smije se ponovo uzimati u toku iste noći. Preporučena dnevna doza za odrasle pacijente je 10 mg i potrebno je lijek uzeti neposredno pred spavanje. Potrebno je uzeti najnižu djelotvornu dnevnu dozu lijeka koja ne smije da prelazi 10 mg.

Trajanje liječenja treba da je što je moguće kraće. Uopšteno, trajanje liječenja se razlikuje od nekoliko dana do maksimalno dvije sedmice, uključujući proces postepenog obustavljanja lijeka, od 4 sedmice.

U određenim stanjima, može biti potrebno da se produži period poslije maksimalnog perioda liječenja; ako se ukaže potreba za ovim, potrebno je da se ponovo procijeni status i stanje pacijenta, budući da se rizik od zloupotrebe i ovisnosti povećava sa trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4.). Kao i kod svih hipnotika, dugotrajna primjena se ne preporučuje.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost i djelotvornost zolpidema u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina nije utvrđena zbog nedostatka podataka koji podržavaju upotrebu u ovoj starosnoj grupi. Dostupni podaci iz placebo kontrolisanih ispitivanja su navedeni u dijelu 5.1

Starije osobe

Starije i malaksale osobe mogu biti posebno osjetljive na djelovanje zolpidema, pa je preporučena dnevna doza kod ovih pacijenata 5 mg. Ta se doza smije prekoračiti samo u iznimnim slučajevima i ne smije biti veća od 10 mg.

Pacijenti sa hroničnom respiratornom insuficijencijom

Preporučuje se niža doza za pacijente sa hroničnom respiratornom insuficijencijom zbog rizika od depresije disanja.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Obzirom da su klirens i metabolizam zolpidem tartarata kod oštećenja jetre smanjeni, liječenje treba započeti dozom od 5 mg (vidjeti dio 4.3) uz poseban oprez kod starijih pacijenata.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

Tabletu je potrebno progutati s malo tekućine (vode.)

4.3. Kontraindikacije

Zolpidem tartarat je kontraindikovano kod pacijenata:

- preosjetljivih na zolpidem tartarat ili bilo koji od sastojaka lijeka
- kod sindroma apneje u snu
- koji su oboljeli od mijastenije gravis
- sa teškom insuficijencijom jetre
- koji su oboljeli od akutne i/ili teške respiratorne insuficijencije
- prethodno iskustvo neobičnog ponašanja u snu, nakon uzimanja zolpidema, vidjeti dio 4.4

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uzrok nesanice je potrebno utvrditi kad god je to moguće i već postojeće poremećaje je potrebno liječiti prije nego se hipnotik propiše. Ako pacijent nakon sedam do četrnaest dana liječenja još ima nesanicu, treba napomenuti da možda pacijent ima primarnu psihološku i / ili organsku bolest. Pacijenta je potrebno pažljivo pratiti i kontrolisati u redovnim vremenskim intervalima.

Psihomotorno oštećenje narednog dana

Kao i ostali sedativi/hipnotici, Zasan ima depresorno dejstvo na CNS. Rizik od psihomotornog oštećenja narednog dana, uključujući oštećenje vozačkih sposobnosti, povećano je ako se:

- zolpidem uzima u kraćem periodu od 8 sati prije izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost (pogledati dio 4.7)
- upotrebljavaju veće doze od preporučenih doza
- zolpidem istovremeno primjenjuje sa ostalim depresorima CNS ili sa drugim lijekovima koji povećavaju nivo zolpidema u krvi, sa alkoholom ili nedozvoljenim medicinskim proizvodima (pogledati dio 4.5).

Zolpidem se treba uzeti u pojedinačnoj dozi neposredno pred odlazak na spavanje i ne treba se uzimati dodatna doza u toku iste noći.

Posebne grupe pacijenata

Respiratorna insuficijencija:

Kako hipnotici imaju sposobnost depresije disanja, potreban je oprez prilikom primjene zolpidema kod pacijenata sa oslabljenom respiratornom funkcijom (pogledajte preporuke za doziranje u dijelu 4.2).

Insuficijencija jetre:

Kod pacijenata sa oštećenjem jetre potrebno je pogledati preporuke u dijelu 4.2. Zolpidem tartarat se ne smije koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre jer može doprineti encefalopatiji (pogledati dio 4.3)

Starije osobe:

Pogledati preporučene doze u dijelu 4.2 za starije i malaksale pacijente. Opres se savjetuje kod starijih pacijenata zbog rizika od padova, naročito prilikom noćnog ustajanja.

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 Zasan sa opioidima, treba rezervirati za pacijente za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće.

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

Primjena u pacijenata koji su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu:

Izuzetni oprez potreban je kod propisivanja pacijentima koji su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu. Ove pacijente za vrijeme liječenja zolpidem tartaratom ili nekim drugim hipnotikom treba strogo kontrolisati obzirom na mogućnost sticanja navike i psihičke ovisnosti o lijeku.

Psihotični poremećaji:

Hipnotici poput zolpidema ne preporučuju se za primarno liječenje psihotičnih poremećaja.

Suicidna ideja, pokušaj samoubojstva, samoubojstvo i depresija

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

Iako klinički značaj farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija sa SSRI nije pokazan (pogledati dio 4.5), kao i sa drugim sedativima/hipnoticima, zolpidem tartarat treba davati sa oprezom pacijentima sa simptomima depresije. Obzirom da suicidalne sklonosti mogu biti prisutne, ovim se pacijentima trebaju davati najmanje moguće količine lijeka zbog mogućnosti namjernog predoziranja od strane pacijenta. Postojeća depresija može da bude prikrivena tokom liječenja zolpidemom. Obzirom da nesanica može biti simptom depresije, stanje pacijenta treba ponovno razmotriti ako nesanica i dalje traje.

Kao i sa ostalim sedativima i hipnoticima, zolpidem se ne bi trebao upotrebljavati bez odgovarajućeg liječenja depresije ili anksioznosti sa depresijom (jer se može pojačati suicidalno ponašanje ovih pacijenata).

Tolerancija:

Nakon ponovljene primjene tokom nekoliko sedmica može doći do smanjenja djelovanja hipnotičkog djelovanja benzodiazepina sa kratkotrajnim djelovanjem i sličnih lijekova. Međutim, za zolpidem, izražena tolerancija se nije javila tokom perioda liječenja od 4 sedmice.

Ovisnost:

Primjena benzodiazepina ili srodnih preparata poput zolpidema može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti se povećava sa dozom i trajanjem liječenja, a veći je kod pacijenata koji su imali psihijatrijske poremećaje i/ili su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu. Takve pacijente treba pažljivo nadzirati tokom primjene hipnotika.

Ukoliko dođe do razvoja fizičke ovisnosti, nagli prekid liječenja izazvat će apstinencijske simptome. Oni se mogu sastojati od glavobolje ili bola u mišićima, jake tjeskobe i napetosti, uznemirenosti, konfuznosti i razdražljivosti. U težim slučajevima se mogu javiti slijedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnutost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi.

U slučajevima primjene sedativa/hipnotika sa kratkotrajnim djelovanjem, simptomi apsinencije mogu postati manifestni unutar doznog intervala.

Povratna nesanica:

Prolazni sindrom kod kojeg se ponovno u pojačanom obliku javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje benzodiazepinom ili srodnim preparatima, a simptomi se mogu javiti nakon prekida liječenja

hipnotikom. Mogu biti popraćeni i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, tjeskobu i uznemirenost.

Važno je da pacijent bude svjestan mogućnosti povratne (eng. rebound) nesanice, čime se njegova tjeskoba kod pojave ovih simptoma nakon prekida primjene lijeka smanjuje na najmanju moguću mjeru. Budući da je rizik od povratnih simptoma pri prekidu veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postepeno smanjivanje doze gdje je to klinički moguće.

Amnezija:

Benzodiazepini i srodni spojevi poput zolpidema mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja preparata i stoga bi za smanjenje rizika pacijenti trebali biti sigurni da će moći imati neprekinuti san u trajanju od 8 sati (pogledati dio 4.8).

Ostale psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije:

Kod primjene benzodiazepina i srodnih preparata zabilježene su druge psihijatrijske i paradoksalne reakcije poput nemira, pojačane nesanice, uznemirenosti, razdražljivosti, agresivnosti, deluzije, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprikladnog ponašanja i drugog neobičnog ponašanja (pogledati dio 4.8 Psihijski poremećaji). U slučaju njihove pojave treba prekinuti uzimanje lijeka.

Somnambulizam (mjesečarenje) i slična ponašanja:

Mjesečarenje i druga slična ponašanja poput "vožnje u snu", pripremanja i konzumiranja hrane, telefoniranja ili seksualnih odnosa, popraćeno amnezijom za događaj, zabilježeni su kod pacijenata koji su uzimali zolpidem i nisu bili potpuno budni, sa napomenom da pacijent nema sjećanje za obavljanje navedenih radnji (amnezija). Ovi događaji se mogu pojaviti nakon prve ili svake sljedeće primjene zolpidema. Konzumiranje alkohola i drugih depresora CNSa uporedo sa zolpidemom povećava rizik od takvog ponašanja, kao i uzimanje zolpidema u dozama koje prelaze najveću preporučenu dozu. Prekid primjene zolpidema se svakako treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su prijavili takvo ponašanje (npr. vožnja u snu), zbog opasnosti po pacijenta i druge (pogledati dio 4.3).

Teške povrede

Zbog svojih farmakoloških karakteristika zolpidem može da prouzrokuje pospanost i smanjen nivo svijesti, što može da dovede do padova i kao posljedica toga teških povreda.

Pacijenti sa produženim QT intervalom

Jedna in vitro elektrofiziološka studija na srcu je pokazala da, upotrebom vrlo visokih koncentracija puripotentnih matičnih ćelija, zolpidem može da smanji hERG kanal (stuje srca) koje su vezane sa kalijum. Moguće posljedice kod pacijenata sa urođenim kongenitalnim produženim QT sindromom su nepoznate. Kao mjera opreza, omjer koristi i rizika od liječenja sa zolpidemom kod pacijenata sa poznatim kongenitalnim produženim QT sindromom bi se trebao pažljivo razmotriti.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja bi trebalo da bude što je moguće kraće. Ne bi trebalo da pređe maksimalno, zajedno s periodom prekidanja liječenja, period od 4 sedmice. Maksimalni period trajanja liječenja ne bi trebao da se pređe bez ponovne procjene pacijentovog stanja (pogledati dio 4.2). Preporučuje se da se pacijent informiše na početku liječenja o ograničenom trajanju liječenja i da se pojasni proces postepenog obustavljanja lijeka u liječenju.

Pomoćne supstance

ZASAN sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi trebali da upotrebljavaju ovaj lijek.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol

Istovremena upotreba sa alkoholom se ne preporučuje. Sedativno djelovanje se može pojačati kad se lijek uzima u kombinaciji sa alkoholom. Kombinacija djeluje na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Kombinacija sa depresorima CNS

Pojačano depresivno djelovanje na CNS može se javiti u slučajevima istovremene primjene s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestetici i sedativnim antihistaminicima.

Zbog toga, istovremena upotreba zolpidema sa ovim lijekovima može da pojača pospanost i izazove psihomotorno oštećenje naredni dan, uključujući oštećenje sposobnosti vožnje, odnosno upravljanja motornim vozilima (pogledati dio 4.4 i 4.7).

Također su primijećeni izolirani slučajevi vidnih halucinacija kod pacijenata koji su koristili zolpidem sa antidepresivima, uključujući bupropion, dezipramin, fluoksetin, sertalin i venlafaksin.

Istovremena upotreba sa fluvoksaminom može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Kod davanja narkotičkih analgetika može nastati pojačana euforija, što može dovesti do pojačanja psihičke ovisnosti.

Opioidi:

Istovremena upotreba sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi kao što je Zasan 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

Istovremena primjena sa ciprofloksacinom može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Zolpidem tartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz pomoć CYP1A2. Farmakodinamički učinak zolpidem tartarata se smanjuje kada se primjenjuje sa rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom i kantarionom (induktori CYP3A4). Istovremena primjena kantariona može smanjiti nivo zolpidema u krvi, ne preporučuje se istovremena upotreba.

CYP3A4 inhibitori (azolni antimikotici, makrolidni antibiotici, sok od grejpa) mogu da pojačaju učinak zolpidema.

Međutim kad se zolpidem tartarat daje sa itraconazolom (inhibitor CYP3A4), ne mijenja se značajno njegova farmakokinetika i farmakodinamika. Nije poznata klinička relevantnost ovih rezultata.

Primjena zolpidema sa ketokonazolom (200 mg dva puta na dan), moćnim inhibitorom CYP3A4, prolongira poluvrijeme eliminacije zolpidema, povećava ukupni AUC i smanjuje oralni klirens, u poređenju sa uzimanjem zolpidema sa placebom. Ukupni AUC zolpidema, kada se uzima zajedno sa ketokonazolom, uvećan je za faktor od 1,83 u poređenju sa uzimanjem samog zolpidema. Rutinsko prilagođavanje doze zolpidema nije neophodno, ali pacijente treba upozoriti da uzimanje zolpidema sa ketokonazolom može povećati sedativne učinke.

Drugi lijekovi

Kod istovremene primjene sa mišićnim relaksansima, učinak mišićnih relaksanasa može da bude povećan, naročito kod starijih pacijenata i pri višim dozama (rizik od padova!)

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Primjena zolpidema se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Studije na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost. Zolpidem prelazi preko placente.

Velika količina podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda trudnoće) prikupljena kohortnim studijama nije pokazala dokaze pojave malformacija nakon izloženosti benzodiazepinima ili tvarima sličnim benzodiazepinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, određene studije (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.

Ukoliko se iz medicinski opravdanih razloga zolpidem tartarat primjenjuje u kasnoj fazi trudnoće ili tokom poroda, moguće je očekivati djelovanja na novorođenče, kao npr. hipotermiju, hipotoniju, poteškoće s hranjenjem ('sindrom mlohavog dojenčeta') i respiratornu depresiju, zbog farmakološkog djelovanja preparata. Zabilježeni su slučajevi teške neontatalne depresije disanja kod primjene zolpidem tartarata.

Kod novorođenčadi od majki koje su hronično uzimale benzodiazepine ili srodne preparate u kasnijim fazama trudnoće, može se razviti fizička ovisnost te donekle mogu biti pod rizikom od razvoja apstinencijskih simptoma u postnatalnom periodu. Preporučuje se odgovarajuće praćenje novorođenčadi u postnatalnom razdoblju.

Laktacija

Male količine zolpidem tartarata dospijevaju u mlijeko dojilje. Stoga primjena zolpidem tartarata kod dojilja nije preporučena.

Ukoliko se lijek propisuje ženi reproduktivne dobi, trebalo bi je upozoriti da se javi svom ljekaru radi prestanka uzimanja lijeka ako namjerava zatrudnjeti ili sumnja na trudnoću.

Plodnost

Nema podataka o učinku zolpidema na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

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

Zolpidem ima veliki uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja sa mašinama.

Vozači motornih vozila i operateri sa mašinama trebaju se upozoriti da, kao i sa drugim hipnoticima, postoji mogući rizik od nastanka pospanosti, produženog vremena reakcije, ošamućenosti, uspavanosti, zamagnjenog vida/zamućenog vida, smanjena budnost i oštećena sposobnost vožnje naredno jutro (pogledati dio 4.8).

Da bi se umanjio rizik, period odmora od najmanje 8 sati se preporučuje između upotrebe zolpidema i vožnje, rukovanja sa mašinama i rada na visinama.

Oštećena sposobnost vožnje i ponašanje tipa pojave „vožnja u snu“ javljali su se za vrijeme primjene zolpidema kao monoterapije u terapijskim dozama.

Zatim, istovremena primjena zolpidema sa alkoholom i drugim depresorima CNS povećava rizik od ovakvog ponašanja (pogledati dio 4.4 i 4.5). Poželjno je upozoriti pacijente da ne upotrebljavaju alkohol ili druge psihoaktivne supstance za vrijeme upotrebe zolpidema.

4.8. Neželjena dejstva

Klasifikacija neželjenih djelovanja po organskim sistemima na osnovu MedDRA klasifikacije i incidence neželjenih djelovanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Postoje dokazi o dozno ovisnim neželjenim djelovanjima vezanim za primjenu zolpidem tartarata, posebno onima koje se odnose na centralni nervni sistem i probavni sistem. Kao što je preporučeno u dijelu 4.2, neželjena djelovanja će teoretski biti manja ako se zolpidem tartarat uzima neposredno prije spavanja ili u krevetu.

Neželjena djelovanja se češće javljaju kod starijih osoba.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

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

Učestalost nepoznata: tolerancija na lijek,

Poremećaji mišićnokoštanog i vezivnog tkiva

Česta: bol u leđima

Manje često: artralgija, mijalgija, mišićni spazmi, bol u vratu, slabost u mišićima.

Infekcije i upale

Česti: infekcije gornjeg dijela disajnog sistema, infekcije donjeg dijela disajnog sistema

Poremećaji nervnog sistema

Česti: pospanost, glavobolja, vrtoglavica, pogoršanje nesanice, anterogradna amnezija (amnestički efekti mogu biti povezani sa neprikladnim ponašanjem)

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

Nepoznato: smanjeno stanje svijesti.

Poremećaji jetre i žuči

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 vida

Manje često: diplopija., zamućen vid

Rijetko: oštećenje vida

Psihijatrijski poremećaji

Česta: halucinacije, uznemirenost, noćne more, depresija (vidjeti dio 4.4)

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

Rijetko: poremećaji libida

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

Nepoznato: bijes, psihoza, neobično ponašanje (pogledati dio 4.4).

Većina ovih psihijatrijskih neželjenih dejstava povezana je sa paradoksalnim reakcijama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, pruritus, hiperhidroza.

Rijetko: urtikarija

Poremećaji imunološkog sistema

Učestalost nepoznata: angioneurotski edem.

Poremećaji disajnog sistema, grudne šupljine i medijastinuma

Vrlo rijetko: depresija disanja (pogledati dio 4.4).

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 bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **ndl@almbih.gov.ba**).

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi:

Intoksikaciju nakon upotrebe sedativa/hipnotika uglavnom karakteriše različit stepen depresije CNS, ovisno o uzetoj dozi, sa rasponom od pospanosti, letargije i mentalne konfuzije do nesvjesnog stanja, centralne depresije disajnog sistema i cirkulacije i kome. Takođe može da dođe do zamagljenog vida, nejasnog govora, distonije, ataksije i mišićne slabosti, kao i do 'paradoksalnih' reakcija (uznemirenost, halucinacije).

U izvještajima o predoziranju zolpidem tartaratom, samim ili sa drugim depresorima CNS (uključujući alkohol), poremećaj svijesti varirao je od pospanosti do kome, uz zabilježene slučajeve teže simptomatologije, uključujući i smrtne ishode.

Liječenje:

Zolpidem se ne eliminiše dijalizom.

Treba poduzeti opšte simptomatske i potporne mjere. Pacijenti sa blagim znakovima toksičnosti trebaju da odspavaju, prateći im disanje i cirkulatorne parametre.

U težim slučajevima mogu biti potrebne dodatne mjere (pražnjenje želuca, aktivni ugalj, stabilizacija cirkulacije, intenzivno nadziranje pacijenta). Sedativi se ne smiju davati čak ni kod ekscitacije.

U slučaju pojave težih simptoma može se razmotriti davanje flumazenila (specifični antagonist benzodijazepina).

Međutim, primjena flumazenila može doprinijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamske osobine

Farmakoterapijska grupa: hipnotici i sedativi, lijekovi srodni benzodijazepinima

ATC: N05CF02

(GABA-A receptor modulator koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora hipnotičkog pripravka).

Zolpidem tartrat je imidazopiridin koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora (poznat i kao benzodijazepinski podtip 1), koji odgovara GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 podtip, dok se benzodijazepini neselektivno vežu na oba omega-1 i omega-2 podtipa. Djelovanjem na kanal hloridovog aniona putem ovog receptora ostvaruje se specifična sedativna djelovanja zolpidem tartrata. Ovi efekti se povlače djelovanjem antagonista benzodijazepina, flumazenila.

Kod životinja: Selektivno vezanje zolpidem tartrata na omega-1 receptore može objasniti prividno odsustvo antikonvulzivnih djelovanja i djelovanja opuštanja mišića kod hipnotskih doza kod životinja, koja se uobičajeno javljaju kod benzodijazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

Kod ljudi: zolpidem tartrat povećava postojanost sna i smanjuje broj buđenja, te povećava trajanje spavanja i kvalitetu sna. Ovi efekti su povezani s karakterističnim EEG profilom, koji se razlikuje od benzodijazepina. U ispitivanjima koja su mjerila postotak vremena provedenog u svakoj fazi sna, zolpidem tartrat je uopšteno pokazao da održava faze sna. Kod preporučenih doza zolpidem tartrat nije imao uticaj na paradoksalno trajanje sna (REM). Očuvanje dubokog sna (faza 3 i 4 - sporovalno spavanje) može se objasniti selektivnim omega-1 vezanjem zolpidem tartrata. Svi utvrđeni efekti zolpidem tartrata se povlače djelovanjem antagonista benzodijazepina, flumazenila.

Randomizovana ispitivanja samo pokazuju ubjedljiv dokaz o djelotvornosti zolpidema od 10 mg.

U randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju kod 462 mlađa zdrava dobrovoljca sa prolaznom nesanicom, zolpidem 10 mg smanjio je prosječno vrijeme uspavljivanja za 30 minuta u poređenju sa placebo, dok je za zolpidem 5 mg ovo vrijeme iznosilo 3 minute.

U randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju kod 114 mlađih pacijenata sa hroničnom nesanicom, zolpidem 10 mg smanjuje prosječno vrijeme uspavljivanja za 30 minuta u poređenju sa placebo, dok je za zolpidem 5 mg ovo vrijeme iznosilo 15 minuta.

Kod određenih pacijenata niža doza od 5 mg bi mogla da bude djelotvorna.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zolpidema nije utvrđena kod djece mlađe od 18 godina. Randomizovana, placebo kontrolisana studija kod 201 djeteta uzrasta od 6 do 17 godina sa nesanicom udruženom sa Poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)) nije uspjela da dokaže djelotvornost zolpidema od 0.25 mg/kg/dan (sa maksimalnom dozom od 10 mg/dan) u poređenju sa placebo. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema sastoje se od liječenja najčešćih hitnih neželjenih događaja koja se uočavaju sa zolpidemom nasuprot placebo i uključuju ošamućenost (23.5 % nasuprot 1.5 %), glavobolju (12.5 % nasuprot 9.2 %) i halucinacije (7.4 % nasuprot 0 %) (pogledati dio 4.2 i 4.3).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Zolpidem tartrat se brzo apsorbuje i ostvaruje svoje hipnotičko djelovanje. Bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 70%, nakon čega u terapijskim dozama pokazuje linearnu kinetiku. Najviše koncentracije u plazmi postižu se od 0,5 do 3 sata nakon primjene.

Distribucija

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

Za bjelancevine plazme se veže u količini od $92,5\% \pm 0,1\%$. Metabolizam prvog prolaska kroz jetru iznosi približno 35%. Ponavljano uzimanje lijeka nije uticalo na vezivanje na bjelancevine, što je dokaz nepostojanja natjecanja na mjestima vezivanja između zolpidem tartrata i njegovih metabolita.

Biotransformacija

Zolpidem tartrat se metabolizira putem nekoliko enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz pomoć CYP1A2. Budući da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidem tartrata, treba uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji smanjuju ili pojačavaju djelovanje CYP3A4.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je kratko, sa srednjom vrijednosti od 2,4 sata (± 0.2 h), a trajanje djelovanja do 6 sati.

Svi metaboliti su farmakološki neaktivni i izlučuju se iz organizma putem urina (56%) i stolice (37%).

Samo oko 1% se eliminira nepromijenjeno.

Posebne populacije

Patofiziološke varijacije

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

Kod oštećenja jetre koncentracije u plazmi su povišene, poluvrijeme eliminacije produženo, a plazmatski klirens je jasno smanjen. Stoga je kod takvih pacijenata potrebno smanjenje doze.

Umjereno smanjenje klirensa prisutno je kod bubrežne insuficijencije, bez obzira da li su pacijenti na dijalizi, te prilagodba doze obično nije potrebna.

5.3. Pretklinički studije o bezbjednosti lijeka

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.

Pri dozama koje su značajno iznad maksimalnih terapijskih doza kod ljudi, uočeno je odlaganje u fetalnom razvoju i fetotoksični učinci su se uočili kod pacova i zečeva. Nema dokaza o teratogenom potencijalu ovog lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

ZASAN 5 mg

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- kopovidon
- natrijum škrobni glikolat
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II pink (hipromeloza, titanijum dioksid, laktoza monohidrat, polietilen glikol, triacetin, crveni željezo oksid, žuti željezo oksid, indigo carmine Al-lake), purificirana voda .

ZASAN 10 mg

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- kopovidon
- natrijum škrobni glikolat
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II white (hipromeloza, titanijum dioksid, polidekstroza, talk, maltodekstrin, trigliceridi), purificirana voda .

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ZASAN tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 20 (2 x 10) tableta, (ujednačene, okrugle, blago bikonveksne,, roze filmom obložene tablete) od 5 mg zolpidema, u PVC/PVDC/Al blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 20 (2 x 10) tableta, (bijele, okrugle, ravne, filmom obložene tablete) od 10 mg zolpidema, u PVC/PVDC/Al blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač(administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet

▲ ZASAN, film tableta, 20 x 5 mg:04-07.3-2-4532/21 od 08.07.2022.

▲ ZASAN, film tableta, 20 x 10 mg:04-07.3-2-4532/21 od 08.07.2022.

9. Datum posljednje revizije teksta

11.05.2026.