

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZolpiGen, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg zolpidemu winianu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletki powlekana zawiera 47 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z oznaczeniem "ZM" i "10" oraz rowkiem dzielącym po jednej stronie i oznaczeniem "G" po drugiej stronie.

Tabletki można dzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zolpidem jest wskazany do krótkotrwałego leczenia bezsenności u dorosłych w sytuacji, gdy bezsenność powoduje wyczerpanie lub znaczny dyskomfort u pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania leczenia

Leczenie powinno trwać możliwie jak najkrócej. Na ogół okres leczenia wynosi od kilku dni do maksymalnie dwóch tygodni, włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki, do czterech tygodni. Proces zmniejszania dawki należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków nasennych, nie zaleca się długotrwałego stosowania leku; leczenie nie powinno przekraczać czterech tygodni. W niektórych przypadkach może być konieczne wydłużenie czasu stosowania leku poza maksymalny okres leczenia, jednak nie powinno mieć to miejsca bez ponownej oceny stanu pacjenta, ponieważ ryzyko nadużywania i rozwoju uzależnienia wzrasta zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Ten lek działa natychmiast i dlatego należy przyjmować go popijając płynem bezpośrednio przed pójściem spać. Produkt można stosować tylko w sytuacjach, kiedy można zapewnić wystarczający czas snu (8 godzin).

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie należy stosować w postaci pojedynczej dawki i nie należy przyjmować kolejnej dawki podczas tej samej nocy.

Zalecaną dawkę dobową dla dorosłych wynoszącą 10 mg, należy przyjmować bezpośrednio przed snem. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę dobową zolpidemu, która nie może przekraczać 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia) oraz pacjenci osłabieni

U pacjentów w podeszłym wieku oraz osłabionych, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na działanie zolpidemu zalecana dawka wynosi 5 mg. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ u pacjentów z niewydolnością wątroby klirens i metabolizm zolpidemu jest zmniejszony, dlatego dawkowanie leku powinno rozpocząć się od 5 mg, z zachowaniem szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów w podeszłym wieku. U osób dorosłych (poniżej 65 roku życia) dawka może zostać zwiększona do 10 mg, tylko wówczas, gdy odpowiedź na leczenie jest niedostateczna, a lek jest dobrze tolerowany.

Całkowita dawka dobową zolpidemu w każdej grupie pacjentów nie powinna przekraczać 10 mg.

Dzieci i młodzież

Zolpidemu nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak dostępnych danych potwierdzających stosowanie leku w tej grupie wiekowej. Dostępne wyniki kontrolowanych badań klinicznych placebo przedstawione zostały w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego ZolpiGen jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek inny składnik wymieniony w punkcie 6.1.
- Ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Zespołem bezdechu sennego.
- Miastenią.
- Ostrą i (lub) ciężką niewydolnością oddechową.
- Występującymi w przeszłości zaburzeniami snu po przyjęciu zolpidemu (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli jest to możliwe, należy zidentyfikować przyczynę bezsenności. Przyczynę bezsenności należy leczyć przed przepisaniem leku nasennego. Utrzymywanie się bezsenności po 7-14 dniach leczenia może wskazywać na chorobę podstawową - zaburzenie psychiczne lub chorobę organiczną, co należy wyjaśnić.

Poniżej podano ogólne informacje dotyczące efektów obserwowanych po podaniu benzodiazepin oraz innych leków nasennych, które powinny być uwzględnione przez lekarza przepisującego lek.

Tolerancja

Po kilkutygodniowym, ciągłym stosowaniu benzodiazepin o krótkim czasie działania oraz leków zbliżonych do benzodiazepin, może dochodzić do częściowej utraty ich skuteczności

Uzależnienie

Stosowanie zolpidemu może prowadzić do nadużywania i (lub) rozwoju uzależnienia fizycznego i psychicznego od tych leków. Ryzyko rozwoju uzależnienia wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Ryzyko nadużywania i uzależnienia jest również większe u pacjentów z chorobami psychicznymi, uzależnieniem od leków, a także nadużywających alkoholu, innych substancji lub leków. U takich pacjentów zolpidem należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Uzależnienie może również wystąpić podczas stosowania dawek terapeutycznych i (lub) u pacjentów bez czynników ryzyka. Po rozwoju uzależnienia fizycznego, nagłemu przerwaniu leczenia będą towarzyszyć objawy odstawienia. Należą do nich ból głowy i mięśni, skrajny lęk i napięcie, niepokój ruchowy, dezorientacja, rozdrażnienie oraz bezsenność. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: derealizacja, depersonalizacja, przeculica słuchowa, mrowienie i drętwienie kończyn, nadwrażliwość na światło, dźwięki i kontakt fizyczny, omamy oraz ataki drgawek.

Nawrót bezsenności

Po odstawieniu leku nasennego może wystąpić przemijający zespół, w którym objawy, które doprowadziły do leczenia benzodiazepiną lub lekiem zbliżonym do benzodiazepin nawracają w nasilonej postaci. Mogą mu towarzyszyć inne reakcje, takie jak zmiany nastroju, lęk oraz niepokój ruchowy.

Jest ważne, aby ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia tzw. zjawiska „z odbicia” (nawrotu bezsenności), co zminimalizuje lęk przed tymi objawami, w razie ich wystąpienia po zaprzestaniu przyjmowania leku. Wykazano, że w przypadku stosowania benzodiazepin lub leków zbliżonych do benzodiazepin o krótkim czasie działania, zespół odstawienia może wystąpić pomiędzy zastosowaniem dawek, zwłaszcza w przypadku stosowania dużych dawek.

Ponieważ ryzyko zespołu odstawienia i (lub) tzw. „zjawiska z odbicia” jest bardziej prawdopodobne po nagłym zaprzestaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Czas trwania leczenia

Okres leczenia powinien trwać możliwie jak najkrócej (patrz punkt 4.2), ale nie powinien przekraczać 4 tygodni, włącznie z okresem stopniowego zmniejszania dawki. Wydłużenie stosowania leku poza ten okres, nie powinno mieć miejsca bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Przydatne może być poinformowanie pacjenta przed rozpoczęciem leczenia o ograniczonym czasie stosowania leku.

Niepamięć

Benzodiazepiny oraz leki zbliżone do benzodiazepin mogą wywoływać niepamięć następczą. Stan ten występuje zwykle po upływie kilku godzin po przyjęciu leku. W celu zmniejszenia ryzyka jego wystąpienia, pacjent powinien upewnić się, że po zastosowaniu leku będzie mieć zapewnione 8 godzin nieprzerwanego snu (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin oraz leków zbliżonych do benzodiazepin stwierdzono występowanie reakcji takich jak niepokój ruchowy, pobudzenie, rozdrażnienie, agresywność, urojenia, furia, koszmary senne, omamy, psychozy, somnambulizm i inne nieświadome zachowania podczas nocy, jak spożywanie jedzenia lub jazda samochodem, nieadekwatne zachowania, nasilona senność oraz inny niepożądany wpływ na zachowanie. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie leku. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji jest większe u osób w podeszłym wieku.

Somnambulizm i podobne rodzaje zachowań:

U pacjentów, którzy przyjmowali zolpidem i nie obudzili się całkowicie, mogą wystąpić następujące zaburzenia: chodzenie we śnie i podobne zaburzenia zachowania, takie jak prowadzenie pojazdu we śnie, przygotowywanie i spożywanie pokarmu, rozmowy telefoniczne lub stosunki seksualne we śnie z niepamięcią wykonywanych czynności. Zdarzenia te mogą wystąpić po pierwszym lub każdym

następnym przyjęciu zolpidemu. Należy natychmiast przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia zachowania w czasie snu, ze względu na stwarzanie zagrożenia dla siebie i otoczenia (patrz punkt 4.3). Wydaje się, że spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, w skojarzeniu z zolpidemem, zwiększa ryzyko wystąpienia takich zachowań, podobnie jak stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. U pacjentów zgłaszających takie zachowania zaleca się przerwanie stosowania zolpidemu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenia psychoruchowe w dniu następnym

Zolpidem, podobnie jak inne leki uspokajające i (lub) nasenne, działa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Ryzyko zaburzeń psychoruchowych w dniu następnym, w tym zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów, zwiększa się, w przypadku:

- przyjęcia zolpidemu mniej niż 8 godzin przed wykonaniem czynności wymagających koncentracji uwagi (patrz punkt 4.7);
- przyjęcia większej niż zalecana dawki leku;
- jednoczesnego zastosowania zolpidemu z innymi lekami mającymi wpływ depresyjny na OUN lub z innymi lekami, które zwiększają stężenie zolpidemu we krwi, lekami opioidowymi lub z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Zolpidem należy stosować w postaci pojedynczej dawki przed snem i nie należy ponownie podawać podczas tej samej nocy.

Pacjenci z zespołem wydłużonego odstępu QT

W badaniu serca *in vitro* wykazano, że w warunkach eksperymentalnych z zastosowaniem bardzo dużego stężenia zolpidemu, może on redukować prądy potasowe przepływające przez kanały jonowe typu hERG. Potencjalne konsekwencje takiego działania dla pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT nie są znane. Jako środek ostrożności, lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia zolpidemem u pacjentów z rozpoznanym, wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku oraz osłabione powinny otrzymywać mniejszą dawkę leku, (patrz zalecane dawkowanie punkt 4.2).

Z powodu działania rozluźniającego mięśnie i uspokajającego istnieje ryzyko upadku i urazu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, podczas wstawania w nocy.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek, mimo iż nie ma konieczności modyfikacji dawkowania leku (patrz punkt. 5.2).

Pacjenci z niewydolnością oddechową

Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu zolpidemu pacjentom z przewlekłymi zaburzeniami oddychania, ponieważ wykazano, że benzodiazepiny zaburzają oddychanie. Należy także uwzględnić, że lęk oraz pobudzenie są opisywane jako objawy niewyrównanej niewydolności oddechowej.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem z opioidami

Jednoczesne stosowanie opioidów z benzodiazepinami lub innymi lekami uspokajającymi i (lub) nasennymi, w tym zolpidemem, może spowodować nadmierne uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu leki uspokajające (takie jak benzodiazepiny lub leki podobne do benzodiazepin, takie jak zolpidem) należy stosować jednocześnie z opioidami wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu zolpidemu i opioidów, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia

powinien być możliwie jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Benzodiazepiny i leki zbliżone do benzodiazepin nie są wskazane do stosowania w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, gdyż mogą spowodować encefalopatię.

Stosowanie u pacjentów z chorobami psychicznymi

Benzodiazepiny i leki zbliżone do benzodiazepin nie są wskazane do stosowania w leczeniu podstawowym pacjentów z chorobami psychicznymi.

Depresja i samobójstwo

Benzodiazepiny oraz leki zbliżone do benzodiazepin nie powinny być stosowane jako jedyne leki w leczeniu depresji oraz lęku związanego z depresją (u tych pacjentów może to spowodować samobójstwo), a także u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi w wywiadzie. Produkt leczniczy ZolpiGen należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów wykazujących objawy depresji. Mogą występować skłonności samobójcze. Z powodu możliwości zamierzonego przedawkowania leku przez pacjenta, pacjentom z depresją należy przepisywać najmniejszą, potrzebną ilość leku. Stosowanie zolpidemu może zdemaskować objawy istniejącej wcześniej depresji. Ponieważ bezsenność może być objawem depresji, należy pacjenta ponownie zbadać w przypadku utrzymywania się bezsenności.

Niektóre badania epidemiologiczne wykazały zwiększoną częstość dokonanych samobójstw i prób samobójczych u pacjentów z depresją i bez depresji, przyjmujących benzodiazepiny lub inne leki nasenne, w tym zolpidem. Nie ustalono związku przyczynowego.

Stosowanie u pacjentów z nadużywaniem leków lub alkoholu w wywiadzie

Stosowanie u pacjentów nadużywających leków lub alkoholu w wywiadzie benzodiazepiny oraz leki podobne do benzodiazepin, należy stosować ze skrajną ostrożnością u pacjentów z nadużywaniem leków lub alkoholu w wywiadzie. Pacjenci ci powinni znajdować się pod ścisłym nadzorem w czasie stosowania zolpidemu, ze względu na ryzyko przyzwyczajania się i uzależnienia psychicznego.

Stosowanie u pacjentów z nietolerancją galaktozy

Ponieważ produkt ten zawiera laktozę, nie powinni stosować go pacjenci z rzadkimi wrodzonymi wadami nietolerancji galaktozy, brakiem laktazy, oraz złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania innych leków psychotropowych.

Jednoczesne spożywanie alkoholu nie jest zalecane. Uspokajające działanie zolpidemu może być nasilane przez jednoczesne picie alkoholu. Wpływa to na zdolność kierowania pojazdami oraz obsługi maszyn.

Stosowanie z lekami mającymi wpływ depresyjny na OUN

Nasilenie działania hamującego czynność ośrodkowego układu nerwowego może występować w razie jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptyki), nasennymi, przeciwlękowymi/uspokajającymi, przeciwdepresyjnymi, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwpadaczkowymi, lekami znieczulającymi oraz lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym. Dlatego jednoczesne stosowanie zolpidemu z tymi lekami może zwiększać

uczucie senności oraz zaburzenia psychoruchowe w dniu następnym, w tym zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.4 i 4.7). Obserwowano również pojedyncze przypadki halucynacji wzrokowych u pacjentów przyjmujących zolpidem z lekami przeciwdepresyjnymi, w tym bupropionem, dezypraminą, fluoksetyną, sertralina i wenlafaksyną.

Fluwoksamina jest silnym inhibitorem CYP1A2 oraz łagodnym do umiarkowanego inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie fluwoksaminy może zwiększać stężenie zolpidemu we krwi; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

W przypadku stosowania opioidowych leków przeciwbólowych może także wystąpić nasilenie euforii, prowadzące do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

Zolpidemu winian wydaje się oddziaływać z sertralina. Ta interakcja może powodować zwiększoną senność. Obserwowano również pojedyncze przypadki omamów wzrokowych.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających (takich jak benzodiazepiny) lub podobnych leków (takich jak zolpidem) z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu w wyniku addytywnego działania hamującego na OUN. Należy ograniczyć dawkę zolpidemu oraz czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory i induktory CYP450

Zolpidem jest metabolizowany przez enzymy układu cytochromu P-450, głównie przez CYP3A4, ale także przez CYP1A2. Ponieważ CYP3A4 odgrywa ważną rolę w metabolizmie zolpidemu winianu, należy brać pod uwagę możliwe jego oddziaływanie z lekami, które są substratami lub induktorami CYP3A4.

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny może zwiększać stężenie zolpidemu we krwi; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Jednocześnie podawane induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca zwyczajnego, zmniejszają farmakodynamiczne działanie zolpidemu. Wykazano, że pomiędzy zielem dziurawca zwyczajnego a zolpidemem występują interakcje farmakokinetyczne. Średnia wartość C_{max} oraz AUC uległy zmniejszeniu (odpowiednio o 33,7 oraz o 30,0 %) dla zolpidemu podawanego z zielem dziurawca zwyczajnego w porównaniu do zolpidemu podawanego w monoterapii. Jednoczesne podawanie ziela dziurawca zwyczajnego może zmniejszyć stężenie zolpidemu we krwi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania. Ryfampicyna (induktor CYP3A4) indukuje metabolizm zolpidemu powodując około 60% zmniejszenie maksymalnego stężenia zolpidemu w osoczu i przypuszczalnie zmniejszenie skuteczności jego działania. Podobnego działania można oczekiwać po innych induktorach układu enzymatycznego cytochromu P-450. Jednak podczas stosowania zolpidemu winianu z itrakonazolem (inhibitorem CYP3A4) jego farmakokinetyka i farmakodynamika nie uległy znaczącej zmianie. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Jednoczesne podawanie doustne zolpidemu z ketokonazolem (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silnie działającym inhibitorem CYP3A4, powodowało wydłużenie półokresu wydalania zolpidemu, zwiększenie całkowitego pola pod krzywą AUC oraz zmniejszyło klirens pozorny zolpidemu w porównaniu z zolpidemem stosowanym jednocześnie z placebo. Całkowite AUC zolpidemu stosowanego z ketokonazolem, w porównaniu do stosowania samego zolpidemu, zwiększało się o współczynnik 1,83. Standardowe dostosowywanie dawki zolpidemu nie jest uważane za potrzebne, ale należy zwrócić uwagę pacjentom, że stosowanie zolpidemu jednocześnie z ketokonazolem może nasilać jego działanie sedatywne.

Inne produkty lecznicze

Nie obserwowano znaczących farmakokinetycznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania zolpidemu z warfaryna, haloperydolem, digoksyną lub ranitydyną. Jednoczesne stosowanie z

chlorpromazyną nie zmienia właściwości farmakokinetycznych zolpidemu, jednakże zolpidem powoduje zmniejszenie C_{max} oraz zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma dostatecznych danych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania zolpidemu w czasie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Chociaż badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego i embriotoksycznego, bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży u człowieka nie zostało ustalone. Z tego powodu nie należy stosować zolpidemu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

Produkt leczniczy ZolpiGen przenika przez łożysko. Liczne dane pochodzące z badań kohortowych dotyczących kobiet w ciąży (obejmujących ponad 1000 kobiet) nie ujawniły występowania wad rozwojowych po ekspozycji na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży. Jednak, w niektórych badaniach kontrolnych obserwowano zwiększoną częstość występowania rozszczepu wargi i podniebienia u noworodków matek przyjmujących benzodiazepiny w okresie ciąży.

W przypadku stosowania benzodiazepin w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży opisywano zmniejszenie aktywnych ruchów płodu oraz zmienny rytm serca płodu.

Jeśli z przyczyn medycznych uzasadnione jest stosowanie zolpidemu, w późnym okresie ciąży lub w czasie porodu, można zaobserwować działanie leku na noworodka, takie jak obniżenie temperatury ciała, hipotonia, trudności z karmieniem oraz zahamowanie czynności oddechowej, spowodowane działaniem farmakologicznym leku. Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej noworodków.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące przewlekłe benzodiazepiny oraz leki zbliżone do benzodiazepin w późnym okresie ciąży, w okresie pourodzeniowym mogą rozwinąć się - jako wynik uzależnienia fizycznego - objawy odstawienia. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie noworodków w okresie pourodzeniowym.

W przypadku przepisywania zolpidemu kobietom w wieku rozrodczym, należy je informować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w sprawie zaprzestania stosowania leku, jeśli planują zajście w ciążę lub podejrzewają, że zaszły w ciążę.

Karmienie piersią

Zolpidem przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Zolpidem nie powinien być stosowany przez matki karmiące piersią, ponieważ jego wpływ na dziecko nie został zbadany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ZolpiGen ma znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn.

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni zostać ostrzeżeni, że, jak w przypadku innych leków nasennych, możliwe jest ryzyko wystąpienia senności, wydłużenia czasu reakcji, zawrotów głowy, niewyraźnego / podwójnego widzenia i zmniejszenia czujności oraz zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów rano po terapii (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania tego ryzyka zaleca się odpoczynek przez co najmniej 8 godzin pomiędzy przyjęciem zolpidemu a prowadzeniem pojazdów, obsługą maszyn i pracą na wysokości.

Zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów oraz zachowania, takie jak prowadzenie w półśnie występowały przy zastosowaniu samego zolpidemu w dawkach terapeutycznych.

Ponadto, jednoczesne stosowanie zolpidemu z alkoholem i innymi lekami mającymi wpływ depresyjny na OUN zwiększa ryzyko takich zachowań (patrz punkt 4.4 i 4.5). Należy ostrzec pacjentów, aby nie używali alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, podczas przyjmowania zolpidemu.

4.8 Działania niepożądane

Działania te wydają się być związane z indywidualną wrażliwością i występować częściej w ciągu godziny po przyjęciu leku, jeśli pacjent nie uda się na spoczynek lub nie zaśnie od razu (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane są wymienione w poniższej tabeli według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1 < 10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki, nieznana (nie można ich ustalić na podstawie dostępnych danych).

Istnieją dowody na to, że działania niepożądane związane ze stosowaniem zolpidemu, zwłaszcza reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz żołądka i jelit, zależą od dawki leku. Teoretycznie, nasilenie tych objawów powinno być mniejsze, jeżeli lek jest przyjmowany bezpośrednio przed pójściem spać. Obserwuje się je najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Narządy i układy	Częstość występowania				
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych				
Zaburzenia układu immunologicznego					Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Omamy, pobudzenie, koszmary senne, depresja (patrz punkt 4.4)	Drażliwość, splątanie, niepokój, agresja, somnambulizm i zaburzenia zachowania w czasie snu (patrz punkt 4.4), nastrój euforyczny	Zaburzenia libido	Przywidzenia, uzależnienie (po przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienia lub efekt „z odbicia”)	Gniew, psychoza, zaburzenia zachowania,
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ból głowy, zawroty głowy, nasilenie bezsenności, zaburzenia poznawcze takie jak: niepamięć następcza (niepamięć może być związana z	Drżenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia mowy			Obniżony poziom świadomości

	nieprawidłowym zachowaniem)				
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie			Niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Depresja oddechowa (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Uszkodzenie komórek wątroby, cholestatyczne lub mieszane uszkodzenie wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Zmniejszony apetyt
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, nadmierna potliwość	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Oslabienie mięśni			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Reakcje paradoksalne, zaburzenia chodu, upadek (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz gdy zolpidem nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami) (patrz punkt 4.4)		Tolerancja na lek

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadkach przedawkowania samego zolpidemu lub jednocześnie wielu leków mających działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy (również alkoholu), obserwowano zaburzenia świadomości o różnym stopniu nasilenia – od nadmiernej senności do śpiączki; odnotowano również przypadki śmiertelne.

Postępowanie

Należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. W stosownych wypadkach należy zastosować natychmiastowe płukanie żołądka. Jeśli jest to konieczne, podać dożylnie płyny. W razie nieskuteczności płukania żołądka należy podać węgiel aktywny w celu zmniejszenia wchłaniania leku. Należy rozważyć monitorowanie czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Należy przerwać stosowanie leków uspokajających, nawet jeśli wystąpi pobudzenie.

W przypadku ciężkich objawów można wziąć pod uwagę zastosowanie flumazenilu. Pólkres eliminacji flumazenilu wynosi około 40 do 80 minut. Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją, ze względu na krótki czas jego działania. Podanie kolejnych dawek flumazenilu może być niezbędne. Jednakże podawanie flumazenilu może przyczynić się do pojawienia się objawów neurologicznych (drgawek).

Hemodializa i diureza wymuszona nie są skutecznymi metodami postępowania, z powodu dużej objętości dystrybucji zolpidemu oraz znacznego stopnia wiązania się z zolpidemu z białkami osocza.

W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku, należy pamiętać o możliwości zażycia przez pacjenta wielu leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające, leki z grupy benzodiazepin

Kod ATC: N05CF02.

Zolpidemu winian jest imidazopirydyną, która selektywnie wiąże się z receptorem podtypu omega-1 (znanymi również jako podtyp benzodiazepinowy-1), który stanowi jednostkę alfa-1 kompleksu receptora GABA-A, podczas gdy benzodiazepiny wiążą się nieselektywnie z oboma podtypami omega-1 i omega-2. Modulowanie kanału dla anionów chlorkowych za pośrednictwem tego receptora prowadzi do szczególnych działań uspokajających wykazywanych przez zolpidemu winian. Działanie to jest odwracalne przez flumazenil będący antagonistą benzodiazepin.

U zwierząt: selektywne wiązanie zolpidemu winianu z receptorami omega-1 może wyjaśniać rzeczywisty brak, w dawkach nasennych, działania miorelaksacyjnego i przeciwdrgawkowego u zwierząt, co zwykle jest prezentowane przez benzodiazepiny, które nie są selektywne w stosunku do receptorów omega-1.

U człowieka zolpidemu winian skracza czas zasypiania, zmniejsza liczbę przebudzeń nocnych, wydłuża całkowity czas snu i poprawia jego jakość. U człowieka: zolpidemu winian zmniejsza opóźnienie snu oraz liczbę przebudzeń i zwiększa czas spania i jakość snu. Efekty te są związane z charakterystycznym profilem EEG, innym niż dla benzodiazepin. W badaniach, w których mierzono procent czasu spędzonego w każdej fazie snu, zolpidemu winian był z reguły prezentowany jako zachowujący etapy snu. Zolpidemu winian w zalecanej dawce nie miał wpływu na czas snu paradoksalnego (REM). Zachowanie głębokiego snu (etapy 3 i 4 - snu wolnofalowego) może być wyjaśnione przez selektywne wiązanie receptorów omega-1 przez zolpidemu winian. Wszystkie zidentyfikowane skutki zolpidemu winianu są odwracalne przez antagonistę benzodiazepin, flumazenil.

Randomizowane badania tylko pokazały przekonujące dowody skuteczności 10 mg zolpidemu.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 462 zdrowych ochotników z przejściową bezsennością (niebędących w podeszłym wieku), zolpidem w dawce 10 mg skracał średni czas zapadania w sen o 10 minut w porównaniu z placebo, natomiast dla dawki 5 mg zolpidemu skrócenie to wynosiło 3 minuty.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem 114 pacjentów z przewlekłą bezsennością (niebędących w podeszłym wieku), zolpidem w dawce 10 mg skracał średni czas zapadania w sen o 30 minut w porównaniu z placebo, natomiast dla dawki dla 5 mg zolpidemu skrócenie to wynosiło 15 minut.

U niektórych pacjentów mniejsza dawka 5 mg może być skuteczna.

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Randomizowane, kontrolowane badania placebo przeprowadzone na 201 dzieciach w wieku 6-17 lat z bezsennością związaną z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) nie wykazały skuteczności zolpidemu w dawce 0,25 mg/kg mc./dobę (maksymalnie 10 mg/dobę) w porównaniu do placebo. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania zolpidemu w porównaniu z placebo. Składały się na nie: zawroty głowy (23,5% vs 1,5%), ból głowy (12,5% vs 9,2%) i omamy (7,4% vs 0%) (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zolpidem ulega szybkiemu wchłanianiu oraz wykazuje szybkie działanie nasenne. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi około 70%. Kinetyka leku jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Stężenie terapeutyczne leku w osoczu wynosi od 80 do 200 ng/mL. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie 0,5 do 3 godzin po podaniu leku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,54 L/kg mc. u osób dorosłych i zmniejsza się do 0,34 L/kg mc. u osób w podeszłym wieku.

Lek wiąże się z białkami osocza w 92%. Metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie wynosi około 35%. Wykazano, że wielokrotne podawanie leku nie zmienia stopnia wiązania leku z białkami, co wskazuje na brak współzawodnictwa pomiędzy zolpidemem i jego metabolitami o miejsce wiązania z białkami.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest krótki, wynosi średnio 2,4 godziny, a działanie leku trwa do 6 godzin.

Wszystkie metabolity są farmakologicznie nieaktywne i są wydalane z moczem (56%) oraz kałem (37%).

Badania kliniczne wykazały, że zolpidemu nie można usunąć z krwi metodą dializy.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się umiarkowane zmniejszenie klirensu (niezależne od ewentualnej dializy). Pozostałe parametry farmakokinetyczne są niezmiennione.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością wątroby dostępność biologiczna zolpidemu jest zwiększona. Klirens jest zmniejszony, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużony (około 10 godzin).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby obserwowano pięciokrotne zwiększenie AUC i trzykrotne zwiększenie okresu półtrwania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zolpidem ma ogólnie niską toksyczność. Większość obserwowanych u szczurów i małp działań była skutkiem zwiększonego działania nasennego, zwłaszcza dla wysokich dawek.

U szczurów obserwowano indukcję enzymów wątroby, gdy stosowano dawkę 62,5 mg/kg mc./dobę, prawdopodobnie ze względu na proces adaptacyjny. U małp nie określono narządu docelowego, a dawka 180 mg/kg mc./dobę nie była toksyczna.

Nie stwierdzono genotoksyczności zolpidemu (wyrażonej mutacjami genowymi, aberracjami chromosomowymi i w testach naprawy DNA). Długoterminowe (2-letnie) badania rakotwórczości u szczurów i myszy nie ujawniły jakichkolwiek działań rakotwórczych.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzono z użyciem dawek wywołujących większe działanie nasenne i większą ekspozycję ogólnoustrojową niż u ludzi.

Zolpidem i jego metabolity przenikają przez łożysko i występują w niewielkich ilościach w tkankach płodowych.

W badaniach tych zolpidem nie wykazywał działań teratogennych i nie miał wpływu na płodność ani na rozwój płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana żelowana

Magnezu stearynian.

Otoczka

Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 5cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polisorbat 80 (E 433)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 lub 250 tabletek powlekanych w blistrach PVC/Aluminium lub w pojemniku z polipropylenu z polietylenowym wieczkiem.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce dostępne są opakowania zawierające 10 lub 20 tabletek powlekanych w blistrach z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11842

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/09/2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20/12/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2022