

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolpic, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 10 mg zolpidemu winianu (*Zolpidemi tartras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, sól.
Każda tabletkę zawiera 83,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane w kształcie fasolek, barwy białej, z kreską dzielącą oraz grawiurą „Z10”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie bezsenności u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: doustnie.

Winian zolpidemu jest lekiem działającym bardzo szybko, dlatego powinien być stosowany bezpośrednio przed pójściem spać lub w łóżku.

Dorośli:

Produkt leczniczy należy przyjmować w pojedynczej dawce i nie należy przyjmować kolejnej dawki tej samej nocy.

U osób dorosłych zaleca się stosowanie 10 mg na dobę, bezpośrednio przed snem. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę dobową zolpidemu i nie wolno przekraczać dawki 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, którzy mogą być szczególnie wrażliwi na winian zolpidemu, zaleca się dawkę 5 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby, ze względu na zmniejszony klirens i metabolizm winianu zolpidemu, leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg na dobę. U dorosłych poniżej 65 lat, w dobrym stanie ogólnym i w przypadku niewystarczającej skuteczności mniejszej dawki, dawkę dobową można następnie zwiększyć do 10 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować zolpidemu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Aktualne dane z przeprowadzonych badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punkcie 5.1.

Zalecany czas stosowania produktu wynosi od kilku dni do dwóch tygodni. Podobnie jak w przypadku innych leków nasennych, winianu zolpidemu nie należy stosować dłużej niż 4 tygodnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Napady bezdechu sennego.
- Miastenia.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ostra niewydolność płuc lub zaburzenia oddychania.

Ze względu na brak wystarczających danych, produktu nie należy stosować u dzieci i pacjentów z chorobami psychicznymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed zaleceniem leku nasennego, należy w miarę możliwości wyjaśnić przyczynę bezsenności i wyeliminować czynniki ją wywołujące. Utrzymywanie się bezsenności po 7–14 dniach leczenia, może wskazywać na występowanie pierwotnych zaburzeń psychicznych lub fizycznych i powinno być poddane wnikliwej ocenie.

Niewydolność oddechowa

Ze względu na to, że leki nasenne mogą hamować czynność ośrodka oddechowego, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania zolpidemu u pacjentów z zaburzeniem czynności oddechowej.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zolpidemu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Z tego względu nie należy stosować zolpidemu w tej grupie pacjentów.

W badaniach prowadzonych w czasie 8 tygodni u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z objawami bezsenności związanymi z występowaniem zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami układu nerwowego, w grupie stosującej zolpidem obserwowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do grupy stosującej placebo. Dotyczyło to następujących działań niepożądanych: zawroty głowy (23,5% w stosunku do 1,5%), bóle głowy (12,5% w stosunku do 9,2%) i omamy (7,4% w stosunku do 0%). (Patrz punkt 4.2)

Zaburzenia psychoruchowe dnia następnego

Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychoruchowych dnia następnego, w tym zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów, jest zwiększone jeśli:

- zolpidem przyjęto w czasie krótszym niż 8 godzin przed przystąpieniem do wykonywania czynności wymagających przytomności umysłu (patrz punkt 4.7);
- zastosowano dawkę większą niż zalecana;
- zolpidem zastosowano jednocześnie z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub innymi produktami leczniczymi, które zwiększają stężenie zolpidemu we krwi, z alkoholem lub substancjami niedozwolonymi (patrz punkt 4.5).

Zolpidem należy przyjmować w pojedynczej dawce bezpośrednio przed snem i nie należy przyjmować kolejnej dawki tej samej nocy.

Depresja

Winian zolpidemu, tak jak inne leki nasenne, należy ostrożnie stosować u pacjentów z objawami depresji. Ze względu na istnienie ryzyka prób samobójczych w tej grupie pacjentów, przepisywana ilość leku powinna być jak najmniejsza, aby zapobiec celowemu przedawkowaniu.

Podczas stosowania zolpidemu może ujawnić się wcześniej istniejąca depresja. Ze względu na to, że bezsenność może być objawem depresji, należy pacjenta ponownie zbadać w przypadku utrzymywania się bezsenności.

Tolerancja

Podczas stosowania dłuższego niż kilka tygodni, obserwuje się niekiedy zmniejszenie skuteczności leków nasennych.

Uzależnienie

Stosowanie leków nasennych może prowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego i fizycznego. Niebezpieczeństwo rozwoju uzależnienia wzrasta proporcjonalnie do stosowanej dawki oraz czasu trwania leczenia, jest ono również większe u pacjentów uzależnionych od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie. Tacy pacjenci powinni być pod obserwacją podczas stosowania leków nasennych.

U pacjentów, u których doszło do rozwoju uzależnienia, po nagłym odstawieniu produktu mogą wystąpić objawy, takie jak na przykład: bóle głowy i mięśni, lęk i napięcie psychiczne, niepokój, splątanie i drażliwość, a w ciężkich przypadkach mogą również wystąpić: derealizacja, depersonalizacja, nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe, światło i dotyk, drętwienie i mrowienie kończyn, omamy i napady drgawkowe.

Bezsенność z odbicia

Jest to przemijający zespół, w którym nasileniu ulegają objawy będące przyczyną przepisania leku. Może on wystąpić po odstawieniu produktu. Bezsенności z odbicia towarzyszyć mogą inne objawy, takie jak zmiany nastroju, niepokój, lęk. Pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia bezsенności z odbicia. Ponieważ ryzyko wystąpienia tych objawów jest większe po nagłym odstawieniu produktu, zaleca się stopniowe zmniejszanie jego dawki.

Istnieją doniesienia, że w przypadku stosowania leków nasennych o krótkim czasie działania, zespół odstawienny może występować w przerwie pomiędzy kolejnymi dawkami, zwłaszcza wtedy gdy dawki te są duże.

Niepamięć

Leki nasenne mogą powodować niepamięć następczą, która występuje najczęściej w kilka godzin po przyjęciu leku. W celu zmniejszenia ryzyka, pacjent powinien mieć zapewnioną możliwość nieprzerwanego, 8 godzinnego snu (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania leków nasennych (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku) mogą wystąpić reakcje takie, jak: niepokój, pobudzenie, rozdrażnienie, agresywność, urojenia, napady wściekłości, koszmary nocne, omamy, psychozy, nieadekwatne zachowanie i inne zaburzenia zachowania.

W takich przypadkach leczenie należy przerwać.

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, przygotowanie i spożywanie jedzenia, rozmowy telefoniczne lub stosunki seksualne we śnie z niepamięcią wykonywanych czynności. Jak się wydaje, spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, w skojarzeniu z zolpidemem, zwiększa ryzyko występowania takich zachowań, podobnie jak stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. U pacjentów zgłaszających takie zachowania (np. prowadzenie pojazdu we śnie), ze względu na bezpieczeństwo pacjenta jak i innych osób należy rozważyć przerwanie stosowania zolpidemu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zolpic z opioidami może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, jednoczesne przepisywanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobne leki takie jak produkt leczniczy Zolpic, z opioidami należy stosować u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Zolpic jednocześnie z opioidami, należy przepisać leki w najmniejszych skutecznych dawkach oraz na możliwie najkrótszy czas jednoczesnego stosowania (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Należy monitorować pacjentów czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe depresji oddechowej oraz uspokojenia. W związku z tym zdecydowanie zaleca się, by informować pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach), aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkohol

W trakcie leczenia nie należy spożywać alkoholu. Alkohol nasila działanie nasenne winianu zolpidemu, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednoczesne stosowanie z lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Nasilenie hamującego działania na ośrodkowy układ nerwowy może wystąpić w przypadkach jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptykami), lekami nasennymi, lekami przeciwłękowymi i (lub) uspokajającymi, lekami przeciwdepresyjnymi, narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwpadaczkowymi, lekami znieczulającymi i lekami przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym. Dlatego też, jednoczesne stosowanie zolpidemu z tymi lekami może nasilać senność oraz zaburzenia psychoruchowe dnia następnego, w tym zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.7). Ponadto, odnotowano pojedyncze przypadki omamów wzrokowych u pacjentów przyjmujących zolpidem z lekami przeciwdepresyjnymi, w tym z bupropionem, dezypraminą, fluoksetyną, sertralina oraz wenlafaksyną.

Jednoczesne przyjmowanie fluwoksaminy może zwiększać stężenie zolpidemu we krwi, jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednoczesne stosowanie z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi może prowadzić do nasilenia euforii i tym samym sprzyjać rozwojowi uzależnienia psychicznego.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków takich jak produkt leczniczy Zolpic z opioidami zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Należy ograniczyć dawkowanie i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450

Jednoczesne stosowanie ciprofloksacyny może zwiększać stężenie zolpidemu we krwi, nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

Substancje, które hamują aktywność niektórych enzymów wątrobowych (w szczególności cytochromu P450), mogą nasilać działanie pochodnych benzodiazepiny, a także innych leków o podobnym działaniu.

Winian zolpidemu jest metabolizowany przez kilka enzymów cytochromu P450, głównie enzymu CYP3A4 z udziałem CYP1A2. W przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną (induktor CYP3A4) działanie farmakodynamiczne winianu zolpidemu zmniejsza się.

Podczas jednoczesnego stosowania z itrakonazolem (inhibitor CYP3A4) farmakokinetyka i farmakodynamika nie ulegają znaczącej zmianie. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Jednoczesne podawanie zolpidemu z ketokonazolem (w dawce 200 mg 2 razy na dobę), silnie działającym inhibitorem CYP3A4, powodowało wydłużenie okresu półtrwania fazy eliminacji zolpidemu, zwiększenie całkowitego pola pod krzywą AUC oraz zmniejszenie pozornego klirensu po podaniu doustnym w porównaniu do podania zolpidemu w skojarzeniu z placebo. Całkowite AUC zolpidemu podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem zwiększyło się 1,83 razy

w porównaniu do stosowania zolpidemu w monoterapii. Standardowe dostosowywanie dawki zolpidemu nie jest uważane za potrzebne, ale należy zwrócić uwagę pacjentom, że stosowanie zolpidemu jednocześnie z ketokonazolem może nasilać działanie sedatywne.

Inne produkty lecznicze

Ponieważ CYP3A4 odgrywa istotną rolę w metabolizmie winianu zolpidemu, w związku z tym należy spodziewać się wystąpienia interakcji z lekami będącymi substratami lub induktorami CYP3A4.

W przypadku jednoczesnego stosowania winianu zolpidemu z warfaryną, digoksyną lub ranitydyną, nie obserwowano znaczących interakcji farmakokinetycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Podobnie jak innych leków nasennych, produktu nie należy stosować w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze.

Badania prowadzone na szczurach i królikach wykazały, że winian zolpidemu podawany w dawkach od 5 do 7 razy przewyższających maksymalne dawki dopuszczalne do stosowania u ludzi (w przeliczeniu na mg/m²) nie wywołuje ani działania teratogennego ani embriotoksycznego. Kobiety w okresie rozrodczym, którym przepisano winian zolpidemu, należy poinformować, że w przypadku podejrzenia lub planowania ciąży, należy zasięgnąć porady lekarskiej odnośnie dalszego stosowania produktu.

Jeśli winian zolpidemu w uzasadnionych medycznie przypadkach, byłby stosowany w końcowym okresie ciąży lub w trakcie porodu, należy liczyć się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u noworodka, takich jak: hipotermia, hipotonia (zmniejszenie napięcia mięśniowego) i umiarkowana niewydolność oddechowa oraz, z podobnym jak w przypadku stosowania przez matki innych leków uspokajających i nasennych, zespołem odstawiennym będącym skutkiem możliwego do wystąpienia u płodu uzależnienia fizycznego.

Zgłaszano przypadki występowania ciężkiej niewydolności oddechowej u noworodków, których matki pod koniec ciąży stosowały zolpidem z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy.

Karmienie piersią

Niewielkie ilości winianu zolpidemu przenikają do mleka matki (od 0,004 do 0,019% podanej dawki), dlatego produktu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Obserwowane w badaniach prowadzonych na szczurach zmniejszenie laktacji występowało dla dawki 6-krotnie przewyższającej dawkę terapeutyczną zalecaną u ludzi (w przeliczeniu na mg/m²).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zolpic ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak w przypadku innych leków nasennych, należy ostrzec kierowców pojazdów i operatorów maszyn o ryzyku senności, wydłużeniu czasu reakcji, zawrotach głowy, ospałości, niewyraźnym i (lub) podwójnym widzeniu i zmniejszonej czujności oraz zaburzeniu zdolności prowadzenia pojazdu rano następnego dnia po przyjęciu leku (patrz punkt 4.8). W celu minimalizacji ryzyka zalecany jest przynajmniej 8 godzinny czas odpoczynku pomiędzy przyjęciem zolpidemu a prowadzeniem pojazdu, obsługą maszyn oraz pracą na wysokościach.

Zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów oraz zachowania, takie jak „zaśnięcie za kierownicą” występowały podczas monoterapii zolpidemem w dawkach terapeutycznych.

Ponadto, jednoczesne stosowanie zolpidemu z alkoholem i innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy zwiększa ryzyko takich zachowań (patrz punkty 4.4 i 4.5). Należy ostrzec pacjentów, aby nie spożywali alkoholu ani innych substancji psychoaktywnych podczas przyjmowania zolpidemu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowano według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Istnieją dowody, że działania niepożądane po zastosowaniu winianu zolpidemu, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego, zależą od dawki. Działania niepożądane są mniej nasilone, jeżeli lek jest przyjmowany bezpośrednio przed pójściem spać lub w łóżku (patrz punkt 4.2). Obserwuje się je częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia psychiczne

Często: omamy, pobudzenie koszmary senne

Niezbyt często: stan splątania, drażliwość

Częstość nieznana: niepokój, agresja, urojenia, gniew, zaburzenia zachowania, psychozy, somnambulizm (patrz punkt 4.4), uzależnienie (po przerwaniu leczenia mogą wystąpić objawy odstawienne lub zjawiska „z odbicia”), zaburzenia libido, aktywność podczas snu: chodzenie we śnie i podobne zaburzenia zachowania, takie jak prowadzenie pojazdu we śnie, przygotowanie i spożywanie jedzenia, rozmowy telefoniczne lub stosunki seksualne we śnie z niepamięcią wykonywanych czynności (patrz punkt 4.4).

Większość psychicznych działań niepożądanych związana jest z reakcjami paradoksalnymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, bóle głowy, zawroty głowy, nasilenie bezsenności, niepamięć następcza (niepamięć może być związana z nieprawidłowym zachowaniem)

Częstość nieznana: senność utrzymująca się następnego dnia po zażyciu produktu, zaburzenia świadomości.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: podwójne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: wysypka, świąd, pokrzywka, nadmierne pocenie się

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: osłabienie mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Częstość nieznana: zaburzenia chodu, tolerancja na lek, upadek (głównie u pacjentów w podeszłym wieku oraz w przypadkach, kiedy zolpidem nie był przyjmowany zgodnie z zaleceniami).

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
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

W doniesieniach dotyczących przedawkowania winianu zolpidemu opisano zaburzenia świadomości o różnym nasileniu (od senności patologicznej do lekkiej śpiączki). Nie obserwowano trwałych następstw przedawkowania po przyjęciu do 400 mg zolpidemu (40-krotne przekroczenie zalecanej dawki).

Przypadki przedawkowania winianu zolpidemu charakteryzowały się cięższym przebiegiem, do zgonu włącznie w porównaniu z przypadkami przedawkowania innych środków działających sedatywnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

Leczenie przedawkowania:

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające oraz w uzasadnionych przypadkach natychmiastowe płukanie żołądka. W razie potrzeby podaje się dożylnie płyny infuzyjne. Jeżeli istnieje prawdopodobieństwo, że płukanie żołądka nie przyniesie spodziewanych efektów, pacjentowi należy podać węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego.

Nie należy podawać leków uspokajających, nawet w przypadku pobudzenia.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, można rozważyć podanie flumazenilu. Okres półtrwania eliminacji flumazenilu wynosi około 40 do 80 minut. Ze względu na jego krótkie działanie, pacjentów należy pozostawić pod ścisłą obserwacją. Może być konieczne podanie dodatkowych dawek flumazenilu. Niemniej jednak zastosowanie flumazenilu może spowodować wystąpienie objawów neurologicznych (drgawek).

Znaczenie dializy w leczeniu przedawkowania nie zostało ustalone. Podczas dializowania pacjentów z niewydolnością nerek, którzy stosowali zolpidem w dawkach terapeutycznych, nie obserwowano zmniejszenia stężenia zolpidemu we krwi.

W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek produktu leczniczego, należy wziąć pod uwagę zastosowanie przez pacjenta kilku leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające, kod ATC: N05CF02

Winian zolpidemu jest lekiem nasennym z grupy imidazopirydyny, niekompetywnym agonistą receptorów układu GABA-ergicznego. Mechanizm działania leku polega na znacznym i względnie wybiórczym wiązaniu się z receptorami benzodiazepinowymi omega₁ (BZD₁) należącymi do jednostki alfa kompleksu receptora GABA-A. Jedynie w niewielkim stopniu winian zolpidemu wpływa na receptory benzodiazepinowe omega₂ (BZD₂). W przeciwieństwie do pochodnych benzodiazepiny wiążących się ze wszystkimi trzema podtypami receptora omega, praktycznie nie wywiera wpływu na czynność receptorów benzodiazepinowych omega₃ (BZD₃). Aktywacja receptorów omega-1 moduluje otwarcie kanałów chlorkowych w błonie komórkowej. Przepływ jonów chlorkowych do wnętrza komórki powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej, wygaszenie potencjałów czynnościowych i zmniejszenie napływu jonów wapnia do komórki.

U człowieka winian zolpidemu skraca czas zasypiania, zmniejsza ilość przebudzeń nocnych, wydłuża całkowity czas snu i poprawia jego jakość. W badaniach EEG snu pod wpływem winianu zolpidemu wykazano, że lek wydłuża fazy II, III i IV snu. W dawkach terapeutycznych lek nie zaburza fazy REM snu. Niewielkie działanie przeciwlękowe i miorelaksacyjne leku mogące się ujawnić dla większych dawek leku nie ma znaczenia klinicznego.

Wszystkie zidentyfikowane działania winianu zolpidemu mogą być odwrócone przez antagonistę pochodnych benzodiazepiny - flumazenil.

Randomizowane badania dostarczyły przekonujących dowodów na skuteczność zolpidemu jedynie w dawce 10 mg.

W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 462 młodych zdrowych ochotników z przemijającą bezsennością, zolpidem w dawce 10 mg skrócił średni czas zasypiania o 10 minut w porównaniu z placebo, podczas gdy dla dawki 5 mg zolpidemu były to 3 minuty.

W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 114 pacjentów (bez osób w podeszłym wieku) z przewlekłą bezsennością, zolpidem w dawce 10 mg skrócił średni czas zasypiania o 30 minut w porównaniu z placebo; dla dawki 5 mg zolpidemu było to 15 minut.

U niektórych pacjentów może być skuteczna mniejsza dawka, wynosząca 5 mg.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zolpidemu nie zostały określone u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu z udziałem 201 dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z bezsennością związaną z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* - ADHD), nie wykazało skuteczności zolpidemu w dawce 0,25 mg/kg mc. na dobę (do maksymalnej 10 mg na dobę) w porównaniu z placebo. Najczęściej zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupach zarówno przyjmujących zolpidem, jak i placebo, były zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia psychiczne, w tym zawroty głowy (23,5% w porównaniu z 1,5%), ból głowy (12,5% w porównaniu z 9,2%) i omamy (7,4% w porównaniu do 0%) - patrz punkty 4.2 i 4.3.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Winian zolpidemu szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Pokarm zmniejsza wchłanianie leku. Biodostępność winianu zolpidemu po podaniu doustnym wynosi 70%. Zolpidem wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych. Maksymalne stężenie występuje po czasie 1,6-2 godzin od podania produktu. Stężenie terapeutyczne produktu wynosi od 80 do 150 ng/ml. Działanie nasenne po podaniu doustnym występuje po czasie od 10 do 30 minut i trwa do 6 godzin.

Dystrybucja

Winian zolpidemu wiąże się z białkami osocza w $92,5\% \pm 0,1\%$. Około 35% podanej dawki zolpidemu jest metabolizowana przez wątrobę na drodze „pierwszego przejścia”. Podanie kolejnych dawek produktu nie wpływa na wiązanie z białkami, wskazując na brak konkurencyjności pomiędzy winianem zolpidemu i jego metabolitami o miejsca wiązania. Objętość dystrybucji wynosi u dorosłych $0,54 \pm 0,02$ l/kg i zmniejsza się do $0,34 \pm 0,05$ l/kg u pacjentów w podeszłym wieku.

Metabolizm

Winian zolpidemu jest metabolizowany w wątrobie do demetylowanych lub hydroksylowanych trzech nieaktywnych metabolitów.

Eliminacja

Biologiczny okres półtrwania winianu zolpidemu jest krótki i wynosi po podaniu jednorazowej dawki 1,5-2,4 godzin, natomiast po 15 dniach leczenia skraca się do 1-1,8 godzin.

U osób w podeszłym wieku obserwuje się zmniejszenie klirensu leku, w związku z tym zwiększa się o 50% maksymalne stężenie we krwi, jednak bez wyraźnego wydłużenia okresu półtrwania.

U pacjentów z niewydolnością nerek obserwuje się nieznaczne zmniejszenie klirensu zolpidemu.

U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększona jest biodostępność leku, klirens jest znacznie zmniejszony, a $T_{0,5}$ wydłużony do około 10 godzin. Lek jest eliminowany w postaci nieaktywnych metabolitów, głównie z moczem (ok. 56%) i z kałem (ok. 37%), a mniej niż 1% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Winian zolpidemu nie jest usuwany za pomocą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie kancerogenne

Winian zolpidemu podawany szczurom i myszom przez 2 lata w dawkach 4, 18 i 80 mg/kg mc./dobę, co odpowiada - u szczurów - dawkom od 43 do 876 razy przekraczającym maksymalną dawkę terapeutyczną (w przeliczeniu na mg/kg mc.) dopuszczalną u ludzi (10 mg), u myszy – dawkom od 26 do 520 razy przekraczającym maksymalną dawkę terapeutyczną stosowaną u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.), nie wykazywał działania kancerogennego. U szczurów, którym podawano 4, 18 i 80 mg winianu zolpidemu /kg mc./dobę przez 2 lata, częstość występowania tłuszczaków i tłuszczakomięsaków nerek była porównywalna z częstością opisywaną w badaniach dla grup kontrolnych zwierząt, nie poddawanych działaniu leków.

Działanie mutagenne

Winian zolpidemu nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* na hepatocytach szczurów, w teście Ames i teście mikrojądrowym u myszy. Winian zolpidemu nie wykazywał również działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* na komórkach chłoniaka u myszy i nie powodował aberracji chromosomalnych w wyhodowanych limfocytach ludzkich.

Wpływ na płodność

U szczurów, którym podawano dawki od 4 do 100 mg/kg mc., nie obserwowano wpływu na płodność, zarówno u samic jak i u samców. Jakkolwiek u samic otrzymujących dawki winianu zolpidemu 100 mg/kg mc. na dobę obserwowano nieregularne cykle rujowe i wydłużenie przerw pomiędzy kopulacjami.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Talk
Magnezu stearynian
Polisorbat 80

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC wraz z ulotką w tekturowym pudełku.
10, 20 lub 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 9890

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.05.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2019 r.

Tekst Charakterystyki zgodny z decyzją URPL z dn. 15.02.2019 r.