

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA



Zolsana<sup>®</sup>, 5 mg, film tablete

Zolsana<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete

INN: zolpidem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg zolpidem-tartarata.

Jedna film tableta sadrži 10 mg zolpidem-tartarata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	5 mg film tablete	10 mg film tablete
laktoza, monohidrat	45,2 mg	90,4 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete od 5 mg su ovalne, bikonveksne film tablete bele boje sa utisnutom oznakom „ZIM“ na jednoj strani i utisnutom oznakom „5“ na drugoj strani.

Film tablete od 10 mg su ovalne, bikonveksne film tablete bele boje, sa jedne strane je utisnuta podeona linija, a sa druge podeona linija između oznaka ZIM i 10. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Indikacije su ograničene na terapiju sledećih ozbiljnih poremećaja sna kod odraslih osoba u sledećim slučajevima:

- povremena nesanica
- prolazna nesanica

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg, koju treba uzeti neposredno pre odlaska na spavanje.

Primenjivati najmanju efektivnu dozu zolpidema, koja ne sme da bude veća od 10 mg. Lek treba uzeti samo jednom i ne sme se uzimati ponovo tokom iste noći.

##### *Dužina terapije*

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

Pacijenta treba posavetovati da na sledeći način primenjuje terapiju:

- 2 do 5 dana kod povremene nesanice (npr. kod putovanja)

- 2 do 3 nedelje kod prolazne nesanice (npr. nakon ozbiljnog događaja)

Kao i kod svih hipnotika, dugotrajna primena se ne preporučuje, a dužina trajanja terapije ne sme da premaši 4 nedelje.

### Posebne populacije pacijenata

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

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

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

### Način primene

Oralna upotreba.

Lek (tabletu) potrebno je progutati sa malo tečnosti (vode), neposredno pre odlaska na spavanje.

Lek treba uzeti samo jednom i ne sme se uzimati ponovo tokom iste noći.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Miastenija gravis
- Akutna i/ili teška respiratorna insuficijencija
- Teška insuficijencija jetre
- Sindrom apnee u snu
- Hronična psihoza
- Lečenje nesanice kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina (videti odeljak 4.2)

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

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

### Tolerancija

Izvesni gubitak efikasnosti hipnotičkih efekata kratkodelujućih benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima kao što je zolpidem, može se javiti posle ponavljane primene tokom par nedelja.

### Zavisnost

Upotreba benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima kao što je zolpidem, može da dovede do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti. Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i dužinom lečenja; takođe je veći kod pacijenata sa anamnezom psihijatrijskih poremećaja i/ili zloupotrebe lekova i alkohola. Ovi pacijenti bi trebalo da budu pod strogim nadzorom kada uzimaju hipnotike.

Kada se jednom razvije fizička zavisnost, nagli prekid terapije biće praćen simptomima obustave. Njih mogu da čine glavobolja ili bolovi u mišićima, ekstremna anksioznost i tenzija, uznemirenost, konfuzija i razdražljivost. Kod težih slučajeva mogu da se jave sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, parestezija, preosetljivost na svetlost, buku i fizički kontakt, halucinacije ili epileptični napadi.

#### Povratna (*rebound*) nesаница

Prolazni sindrom gde se simptomi zbog kojih je započeto lečenje benzodiazepinima ili lekovima sličnim benzodiazepinima, ponovo javljaju u pojačanoj formi, može da se javi kod obustavljanja terapije hipnotikom. Ovaj sindrom može da bude praćen drugim reakcijama, uključujući promene raspoloženja, anksioznost i uznemirenost.

Važno je da pacijent bude svestan mogućnosti *rebound* fenomena, kako se na taj način minimizira anksioznost zbog pojave takvih simptoma kada se prekida sa primenom leka. S obzirom na to da se rizik od fenomena obustave ili *rebound* fenomena pokazao jačim nakon naglog prekida lečenja, preporučuje se postepeno smanjenje doza gde je to klinički opravdano.

U slučaju benzodiazepina ili lekova sličnih benzodiazepinima sa kratkim dejstvom, fenomen obustave se može javiti unutar doznog intervala, posebno ukoliko je doza visoka.

#### Smanjena psihomotorna funkcija dan nakon uzimanja leka

Kao i drugi sedativi/ hipnotici, zolpidem ima depresivno dejstvo na CNS. Rizik od smanjene psihomotorne funkcije dan nakon uzimanja leka, uključujući smanjenu sposobnost upravljanja vozilom, povećan je u sledećim slučajevima:

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

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

#### Amnezija

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

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

#### Druge psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije

Poznato je da se kod primene benzodiazepina i lekova sličnih benzodiazepinima javljaju i druge psihijatrijske i „paradoksalne“ reakcije kao što su uznemirenost, pogoršanje nesаницe, agitiranost, iritabilnost, agresivnost, deluzije, bes, noćne more, halucinacije, psihoze, abnormalno ponašanje i druge bihevioralne neželjene reakcije. Ukoliko se one jave, primenu leka treba prekinuti. Ove reakcije se češće javljaju kod starijih pacijenata.

#### Somnambulizam i slična ponašanja

Somnambulizam (mesečarenje, hodanje u snu) i druga slična ponašanja, kao što su „vožnja u snu“, pripremanje i konzumiranje hrane, telefoniranje ili seksualni odnos, kojih se pacijent ne seća, zabeleženi su kod pacijenata koji su primenjivali zolpidem i nisu bili u potpunosti budni. Ispostavilo se da upotreba alkohola i drugih CNS depresora zajedno sa zolpidemom povećava rizik od pojave takvog ponašanja, kao i primena zolpidema u dozama koje premašuju maksimalne preporučene doze. Prekid terapije zolpidemom treba ozbiljno razmotriti kod pacijenata koji su prijavili pojavu takvog ponašanja (npr. „vožnja u snu“), zbog rizika za pacijenta i druge u njegovoj okolini (videti odeljke 4.5 i 4.8).

### Teške povrede

Zbog svojih farmakoloških osobina, zolpidem može da izazove pospanost i poremećaje svesti, što može da dovede do padova i posledično do teških povreda.

### *Posebne grupe pacijenata*

#### Pedijatrijska populacija

Videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.1.

#### Stariji pacijenti

Videti preporuke o doziranju u odeljku 4.2 .

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Videti odeljak 4.2.

#### Pacijenti sa respiratornom insuficijencijom

Kako hipnotici imaju kapacitet da izazovu respiratornu depresiju potrebne su mere opreza ako se zolpidem propisuje pacijentima sa kompromitovanom respiratornom funkcijom.

#### Pacijenti sa psihozom

Hipnotici, kao što je zolpidem, ne preporučuju se za primarno lečenje psihotičnih oboljenja (videti odeljak 4.3).

#### Pacijenti sa depresijom

Kao i kod drugih sedativa/hipnotika, zolpidem treba davati s oprezom kod pacijenata koji pokazuju simptome depresije. Suicidalne sklonosti mogu da budu prisutne, zato ovim pacijentima treba propisivati i izdavati najmanje moguće količine leka kako bi se izbegla mogućnost namernog predoziranja od strane pacijenta. Depresija koja je postojala i ranije može da se demaskira (ponovo javi) tokom upotrebe zolpidema. S obzirom na to da nesanica može da bude jedan od simptoma depresije, pacijenta treba ponovo pregledati ako se nesanica nastavi.

#### Pacijenti sa istorijom zloupotrebe lekova i alkohola

Potreban je veliki oprez kada se lek propisuje pacijentima koji imaju istoriju zloupotrebe lekova ili alkohola. Ovi pacijenti treba da su pod strogim nadzorom kada primaju zolpidem ili bilo koji drugi hipnotik, s obzirom na to da postoji rizik od navikavanja i psihološke zavisnosti.

#### Rizik od istovremene primene sa opioidima

Istovremena primena zolpidema sa opioidima može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome ili smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene primene sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lekovi kao što je zolpidem, sa opioidima, treba da bude rezervisan za pacijente za koje alternativna terapijska opcija nije moguća.

Ukoliko je doneta odluka o primeni zolpidema istovremeno sa opioidima, treba koristiti najmanju efikasnu dozu i dužina terapije mora da bude što je moguće kraća (takođe videti opšte preporuke za doziranje u odeljku 4.2).

Pacijente treba pažljivo nadzirati na znake i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, jako se preporučuje informisanje pacijenata i njihovog okruženja da budu svesni ovih simptoma (videti odeljak 4.5).

#### Pomoćne supstance

Lek Zolsana sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

## 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

### Ne preporučuje se

*Istovremeno uzimanje leka sa alkoholom.*

Kod istovremenog uzimanja alkohola, sedativno dejstvo može da bude pojačano, što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### Uzeti u obzir

*Kombinacija sa depresorima CNS-a*

Istovremena upotreba sa antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, opioidnim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima može da pojača depresivno dejstvo na CNS. Stoga, istovremena primena zolpidema sa tim lekovima može da pojača omamljenost i smanji psihomotornu funkciju dan nakon uzimanja leka, što uključuje i smanjenu sposobnost upravljanja vozilom (videti odeljke 4.4 i 4.7). Osim toga, kod pacijenata koji su uzimali zolpidem s antidepresivima, poput bupropiona, dezipramina, fluoksetina, sertralina i venlafaksina, prijavljeni su izolovani slučajevi vizuelnih halucinacija.

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

Kod istovremene primene opijatnih analgetika može da bude pojačano euforično raspoloženje, što može da dovede do pojačanja psihičke zavisnosti.

*Opioidi*

Istovremena primena sedativnih lekova, kao što su benzodiazepini ili benzodijazepinima slični lekovi kao što je zolpidem, sa opioidima povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, zbog aditivnog depresivnog dejstva na CNS.

*Inhibitori i induktori CYP450*

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

Jedinjenja koja inhibiraju određene enzime jetre (posebno citohrom P450) mogu da pojačaju aktivnost benzodiazepina i lekova sličnih benzodiazepinu.

Zolpidem-tartarat se metaboliše putem nekoliko jetrenih enzima citohroma P450, a glavni je enzim CYP3A4, uz pomoć CYP1A2. Farmakodinamski efekti zolpidema su smanjeni kada se primenjuje sa induktorima CYP3A4, kao što su rifampicin i kantarion. Za kantarion se pokazalo da ima farmakokinetičke interakcije sa zolpidemom. Srednja vrednost  $C_{max}$  i PIK (površina ispod krive) bile su smanjene ( $C_{max}$  33,7% manja i PIK 30,0% manja) za zolpidem kod primene istovremeno sa kantarionom u poređenju sa primenom samog zolpidema. Istovremena primena sa kantarionom može da smanji koncentraciju zolpidema u krvi, te se ne preporučuje.

Medutim, kada je zolpidem primenjivan sa itrakonazolom (inhibitor CYP3A4) njegova farmakodinamika i farmakokinetika nisu bile značajno izmenjene. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat. Pri istovremenoj primeni zolpidema sa ketokonazolom (200 mg dva puta dnevno), snažnim inhibitorom CYP3A4, produženo je poluvreme eliminacije zolpidema, povećana ukupna PIK i smanjen prividni klirens u poređenju sa primenom zolpidema sa placebo. Ukupna PIK zolpidema pri istovremenoj primeni sa ketokonazolom povećala se za 1,83 puta u poređenju sa primenom samog zolpidema. Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze zolpidema, ali pacijente treba upozoriti da uzimanje zolpidema sa ketokonazolom može da pojača sedativne efekte.

S obzirom na to da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidem-tartarata, potrebno je razmotriti moguće interakcije sa lekovima koji su supstrati ili induktori enzima CYP3A4.

#### *Ostali lekovi*

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

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

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni zolpidema kod trudnica ograničeni. Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene ili embriotoksične efekte, bezbednost primene u trudnoći kod ljudi nije dokazana. Zbog toga se zolpidem, kao i svi drugi lekovi, mora izbegavati u trudnoći, a posebno tokom prvog trimestra.

Ukoliko je lek propisan ženi u generativnom dobu, treba da bude upozorena da se posavetuje sa lekarom o prekidu uzimanja leka ako planira trudnoću ili ako postoji mogućnost da je trudna.

Ako se iz medicinski opravdanih razloga zolpidem primeni u kasnoj fazi trudnoće ili tokom porođaja, zbog farmakološkog delovanja leka, moguće je očekivati efekte na novorođenče, kao što su hipotermija, hipotonija i umerena depresija disanja. Zabeleženi su slučajevi teške neonatalne respiratorne depresije kada se zolpidem primenjivao sa drugim CNS depresorima na kraju trudnoće.

Kod novorođenčadi čije su majke dugotrajno uzimale benzodiazepine ili lekove slične benzodiazepinima u kasnijim fazama trudnoće može da se razvije fizička zavisnost i mogu da budu pod rizikom od razvoja simptoma obustave u postnatalnom periodu.

#### Dojenje

Male količine zolpidema se izlučuju u majčino mleko. Stoga se primena zolpidema kod dojilja ne preporučuje.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Zolpidem značajno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Osobe koje upravljaju vozilima i rukuju mašinama treba upozoriti da kod uzimanja ovog leka, kao i kod primene drugih hipnotika, može da postoji rizik od pospanosti, produženog vremena reakcije, vrtoglavice, ošamućenosti, zamagljenog vida/duple slike, kao i smanjene budnosti i smanjene sposobnosti upravljanja vozilom jutro nakon uzimanja leka (videti odeljak 4.8). Da bi se taj rizik minimizirao, preporučuje se najmanje 8 sati odmaranja između primene zolpidema i upravljanja vozilom, rukovanja mašinama i rada na visinama.

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

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

### **4.8. Neželjena dejstva**

Postoje dokazi da neželjena dejstva koja se pojavljuju kod primene zolpidema zavise od doze, posebno određeni CNS i gastrointestinalni događaji. Kao što je preporučeno u odeljku 4.2, neželjena dejstva teoretski treba da budu manje izražena ukoliko se zolpidem uzima neposredno pre odlaska na spavanje ili u krevetu. Najčešće se javljaju kod starijih pacijenata.

#### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

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

<b>Klasa sistema organa i učestalost</b>	<b>Neželjena dejstva</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>	
često	infekcija gornjih delova respiratornog trakta, infekcija donjih delova respiratornog trakta
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
nepoznate učestalosti	angioneurotski edem
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
povremeno	poremećaj apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji*</i>	
često	halucinacije, agitacija, noćne more, depresija (videti odeljak 4.4)
povremeno	stanje konfuzije, razdražljivost, uznemirenost, agresija, somnambulizam (videti odeljak 4.4), euforično raspoloženje
retko	poremećaj libida
veoma retko	deluzija, zavisnost (simptomi obustave ili povratak simptoma („rebound efekat”) mogu da se jave nakon prekida terapije)
nepoznate učestalosti	bes, psihoza, abnormalno ponašanje
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
često	somnolencija, glavobolja, vrtoglavica, pogoršanje nesanice, kognitivni poremećaji kao što je anterogradna amnezija (efekti amnezije mogu da budu povezani sa neprikladnim ponašanjem)
povremeno	parestezija, tremor, poremećaj pažnje, poremećaj govora
retko	smanjen stepen svesti
<i>Poremećaji oka</i>	
povremeno	diplopija, zamagljen vid
veoma retko	oštećenje vida
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
veoma retko	respiratorna depresija (videti odeljak 4.4)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
često	dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
povremeno	porast vrednosti hepatičnih enzima
retko	hepatocelularno, holestatsko ili mešovito oštećenje jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
povremeno	osip, pruritus, hiperhidroza

retko	urtkarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
često	bol u leđima
povremeno	mialgija, spazmi mišića, mišićna slabost
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
često	zamor
retko	nestabilnost pri hodu, padovi (pretežno kod starijih pacijenata i kada se zolpidem ne primenjuje u skladu sa preporukama za doziranje) (videti odeljak 4.4)
nepoznate učestalosti	tolerancija na lek

\* Većina ovih psihijatrijskih neželjenih dejstava odnosi se na „paradoksalne“ reakcije (videti odeljak 4.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

#### **4.9. Predoziranje**

##### Znaci i simptomi

U slučajevima predoziranja samim zolpidemom ili u kombinaciji sa drugim CNS depresorima (uključujući alkohol), prijavljeni su poremećaji stanja svesti u rasponu od somnolencije do kome, te mnogo teža simptomatologija, uključujući smrtne ishode.

##### Terapija

Potrebno je sprovesti opšte simptomatske i suportivne mere. Ukoliko ispiranje želuca ne koristi, potrebno je primeniti aktivni uglj radi smanjivanja resorpcije. Potrebno je prekinuti primenu sedativa, čak i ako se pojavi ekscitacija.

Ukoliko se uoče ozbiljni simptomi, može se razmotriti primena flumazenila. Poznato je da flumazenil ima poluvreme eliminacije od oko 40 do 80 minuta. Pacijenti moraju da budu pod strogim nadzorom zbog njegovog kratkotrajnog delovanja; može se pokazati potreba za dodatnim dozama flumazenila. Međutim, primena flumazenila može da doprinese pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

Zolpidem se ne uklanja dijalizom. Korist dijalize u terapiji predoziranja nije utvrđena. Dijaliza kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega koji su dobijali terapijske doze zolpidema, nije pokazala smanjenje nivoa zolpidema.

Kod lečenja predoziranja bilo kojim lekom, treba imati na umu mogućnost da je pacijent uzeo više lekova.



## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** psiholeptici, antipsihotici, derivati benzodiazepina

**ATC šifra:** N05CF02

Zolpidem je imidazopiridin, hipnotik sličan benzodiazepinima, koji se selektivno vezuje za omega-I podtip receptore (takođe poznati kao benzodiazepin-I podtip) koji odgovaraju GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 subjedinicu, dok se benzodiazepini neselektivno vezuju za i za omega-1 i za omega-2 podtipove receptora. Modulacija hloridnih jonskih kanala preko ovih receptora dovodi do specifičnih sedativnih dejstava zolpidema. Ova dejstva se poništavaju pomoću benzodiazepinskog antagonistice flumazenila.

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

*Kod ljudi:* zolpidem skraćuje vreme padanja u san i broj buđenja, te povećava dužinu i kvalitet spavanja. Ova dejstva su povezana sa karakterističnim EEG profilom, koji se razlikuje u odnosu na benzodiazepine. U ispitivanjima u kojima je mereno vreme (u procentima) provedeno u svakoj fazi sna, generalno je pokazano da zolpidem održava faze sna. U preporučenoj dozi, zolpidem ne utiče na trajanje paradoksalnog sna (REM). Očuvanje dubokog sna (stadijumi 3 i 4 sporotalasnog spavanja) može da se objasni selektivnim vezivanjem zolpidema za omega- I receptore. Svi identifikovani efekti zolpidema se povlače posle primene antagonistice benzodiazepina, flumazenila.

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

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

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

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost zolpidema nije utvrđena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji koja je uključivala 201 pedijatrijskog ispitanika uzrasta od 6-17 godina sa nesanicom povezanom sa poremećajem pažnje sa hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD*), nije pokazana efikasnost zolpidema 0,25 mg/kg/dan (sa maksimumom od 10 mg/dan) u odnosu na placebo. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema bili su najčešći neželjeni događaji uočeni u grupi na zolpidemu u odnosu na placebo i uključivali su: vrtoglavicu (23,5% u odnosu na 1,5%), glavobolju (12,5% u odnosu na 9,2%) i halucinacije (7,4% u odnosu na 0%) (videti odeljke 4.2 i 4.3).

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

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

#### Distribucija

Pri primeni terapijskih doza, farmakokinetika je linearna. Step en vezivanja za proteine plazme je oko 92%. Volumen distribucije kod odraslih iznosi 0,54±0,02 L/kg.

### Metabolizam i izlučivanje

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

Poluvreme eliminacije iz plazme je oko 2,4 sata (0,7-3,5 sata).

Zolpidem se metaboliše u jetri putem nekoliko citohroma P450, od kojih je glavni CYP3A4 uz izvesnu aktivnost CYP1A2. Kako CYP3A4 igra važnu ulogu u metabolizmu zolpidema, treba uzeti u obzir moguće interakcije sa lekovima koji su supstrati ili induktori CYP3A4.

### Rizične populacije

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nema terapijski značajnih podataka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna

Hipromeloza

Natrijum-skrobglukolat (tip A)

Magnezijum-stearat

*Film (omotač) tablete Opadry Y-1-7000 White (sastav):*

Hipromeloza

Titan-dioksid

Makrogol 400

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>**

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC//Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima

**7. NOSILAC DOZVOLE**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurijsa Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Zolsana, film tablete, 20 x (5mg): 515-01-02877-18-001

Zolsana, film tablete, 20 x (10mg): 515-01-02879-18-001

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

Datum prve dozvole: 10.09.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 12.03.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.