

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoZolpin, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką powlekana zawiera 10 mg zolpidemu winianu (*Zolpidemi tartras*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 87,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem "E" po jednej stronie i wytłoczonym "80" z linią podziału pomiędzy "8" i "0" po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zolpidem jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu bezsenności u dorosłych.

Benzodiazepiny lub leki podobne do benzodiazepin są wskazane tylko wtedy, gdy zaburzenie jest ciężkie, powodujące niepełnosprawność lub skrajny dyskomfort u pacjenta

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Czas trwania leczenia

Czas leczenia powinien być tak krótki jak to możliwe. Leczenie zwykle trwa od kilku dni do 2 tygodni, a maksymalnie 4 tygodnie, włączając w to okres odstawiania leku. Schemat odstawiania leku należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków nasennych, nie zaleca się długotrwałego stosowania, a cykl leczenia nie powinien przekraczać czterech tygodni. W niektórych przypadkach można podjąć decyzję o przedłużeniu leczenia. Jeśli taka decyzja zostanie podjęta, nie należy tego robić bez ponownej oceny stanu pacjenta.

Dawkowanie

Dorośli

Zolpidem działa szybko i dlatego powinien być zażywany bezpośrednio przed pójściem spać lub w łóżku.

Produkt leczniczy należy przyjmować w dawce pojedynczej 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.

Całkowita dawka 10 mg zolpidemu nie powinna być przekraczana u żadnego pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) lub pacjenci osłabieni

Dla pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych, którzy są szczególnie wrażliwi na działanie zolpidemu, zalecana dawka wynosi 5 mg. Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z niewydolnością wątroby nie eliminują leku tak szybko jak pacjenci z prawidłową czynnością wątroby; dlatego u tych pacjentów dawkowanie powinno rozpoczynać się od dawki 5 mg, ze szczególną ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku. U dorosłych (w wieku powyżej 65 lat) ta dawka może zostać zwiększona do 10 mg, jeżeli odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, a lek jest dobrze tolerowany. Ciężka niewydolność wątroby jest przeciwwskazaniem. Patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania zolpidemu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak jest danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dostępne dowody z kontrolowanych placebo badań klinicznych są przedstawione w punkcie 5.1.

Przewlekła niewydolność oddechowa

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością oddechową zaleca się mniejszą dawkę (patrz punkt 4.4 w punkcie "Szczególne grupy pacjentów").

Sposób podawania

Produkt leczniczy ApoZolpin jest przeznaczony do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Zespół bezdechu sennego.

Myasthenia gravis.

Ostra i (lub) ciężka niewydolność oddechowa.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Wcześniej znane złożone zachowania podczas snu po przyjęciu zolpidemu, patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólnie

Jeśli jest to możliwe należy określić przyczynę bezsenności. Leżące u podłoża bezsenności czynniki należy leczyć zanim przepisze się leki nasenne. Niepowodzenie w leczeniu bezsenności po 7-14 dniach leczenia, może wskazywać na pierwotną chorobę psychiczną lub zaburzenia fizyczne, co wymaga regularnego przeprowadzania oceny.

Ogólne informacje dotyczące objawów mogących wystąpić po podaniu benzodiazepin lub innych leków nasennych, które należy brać pod uwagę w przypadku przepisywania tych leków, zostały opisane poniżej.

Tolerancja

Wielokrotne przyjmowanie krótko działających benzodiazepin i leków o działaniu podobnym do benzodiazepin przez okres kilku tygodni, może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leczenia.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin lub leków o działaniu podobnym do benzodiazepin, może prowadzić do uzależnienia fizycznego lub psychicznego. Ryzyko wystąpienia uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia i jest większe u pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie i (lub) uzależnionych od alkoholu lub leków.

Pacjenci ci powinni być pod uważną obserwacją podczas przyjmowania leków nasennych. Uzależnienie może również wystąpić w dawkach terapeutycznych i (lub) u osób, które nie wykazują

zindywidualizowanego czynnika ryzyka. Jeżeli dojdzie do uzależnienia, nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy zespołu z odstawienia. Mogą one obejmować bóle głowy lub bóle mięśni, silny lęk i napięcie psychiczne, niepokój ruchowy, splątanie, drażliwość i bezsenność. W wielu ciężkich przypadkach może nastąpić utrata poczucia rzeczywistości, depersonalizacja, nadwrażliwość na dotyk, mrowienie i drętwienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i dotyk, omamy i napady drgawkowe.

Bezsenna „z odbicia”

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. Towarzyszyć temu mogą inne objawy w tym: chwiejność nastroju, niepokój i niepokój ruchowy.

Ważne, aby poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia bezsenności „z odbicia”, żeby zmniejszyć niepokój pacjenta, gdyby takie objawy wystąpiły po zakończeniu leczenia.

Istnieją wskazania, że w przypadku stosowania benzodiazepin i leków o działaniu podobnym do benzodiazepin o krótkim działaniu, zespół odstawienny może występować w trakcie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami zwłaszcza, jeśli są to duże dawki.

Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów z odstawienia lub objawów „z odbicia” jest bardziej prawdopodobne po nagłym przerwaniu leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.

Pacjenci z długim zespołem QT

Ponieważ badania elektrofizjologiczne serca *in vitro* wykazało, że zolpidem może powodować przedłużenie odstępu QT, nie można wykluczyć możliwych konsekwencji u pacjentów z zespołem przedłużonego QT.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien być tak krótki jak to jest możliwe (patrz punkt 4.2), ale nie powinien przekraczać 4 tygodni, włączając w to okres odstawiania leku. W razie konieczności przedłużenia leczenia ponad 4 tygodnie, należy zawsze ponownie ocenić stan pacjenta.

Powinno się poinformować pacjenta na początku leczenia, o tym, że czas trwania kuracji jest ograniczony oraz o stopniowym odstawianiu leku wraz z kończeniem leczenia.

Zaburzenia psychoruchowe dnia następnego

Podobnie jak inne środki uspokajające / nasenne, zolpidem ma działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

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.

Niepamięć

Benzodiazepiny lub leki o działaniu podobnym do benzodiazepin mogą wywołać niepamięć następczą. Stan taki ujawnia się zwykle kilka godzin po przyjęciu leku. W celu zminimalizowania ryzyka, pacjenci powinni upewnić się, że będą mieć zapewnione 8 godzin nieprzerwanego snu (patrz punkt 4.8).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin lub leków o działaniu podobnym do benzodiazepin mogą wystąpić takie reakcje jak: niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wybuchy gniewu, koszmary senne, omamy, psychozy, nasilona bezsenność i inne zachowania niepożądane. W przypadku wystąpienia tych reakcji należy zakończyć leczenie. Na wystąpienie powyższych reakcji narażone są bardziej osoby w podeszłym wieku.

Somnambulizm i zachowania powiązane

U pacjentów, którzy przyjmowali zolpidem i nie byli w pełni obudzeni, zgłaszano chodzenie w czasie snu i inne powiązane zachowania, takie jak "senna jazda", przygotowywanie i spożywanie jedzenia, wykonywanie połączeń telefonicznych lub uprawianie seksu, wraz z amnezją związaną z tym wydarzeniem. Zdarzenia te mogą wystąpić po pierwszym lub każdym kolejnym zastosowaniu zolpidemu. Wydaje się, że spożycie alkoholu i innych środków hamujących OUN w skojarzeniu z zolpidemem zwiększa ryzyko takich zachowań, podobnie jak stosowanie zolpidemu w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę. Należy zdecydowanie rozważyć przerwanie leczenia zolpidem u pacjentów zgłaszających takie zachowania (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym powinni otrzymywać mniejszą dawkę leku: patrz zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Ze względu na działanie zwiotczające mięśnie, istnieje ryzyko upadków i w konsekwencji urazu, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, podczas wstawania w nocy.

Mimo, że dostosowanie dawki nie jest konieczne, należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność przepisując zolpidem pacjentom z przewlekłą niewydolnością oddechową, ponieważ wykazano, że benzodiazepiny zaburzają czynność układu oddechowego.

Benzodiazepiny i leki podobne do benzodiazepin nie są wskazane w leczeniu pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ mogą one wywoływać encefalopatię.

Dzieci i młodzież:

Zolpidem nie powinien być przepisywany tej populacji (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u pacjentów z chorobami psychicznymi: nie zaleca się stosowania benzodiazepin i leków podobnych do benzodiazepin w pierwotnym leczeniu.

Depresja

Nie należy stosować benzodiazepin i leków podobnych do benzodiazepin, takich jak zolpidem, bez odpowiedniego leczenia depresji lub niepokoju związanego z depresją (u takich pacjentów szybciej może dojść do próby samobójczej). Zolpidem należy stosować ostrożnie u pacjentów z objawami depresji. Mogą występować tendencje samobójcze. Ze względu na możliwość umyślnego przedawkowania przez pacjenta, pacjentom należy podać najniższą możliwą do uzyskania odpowiedniego efektu dawkę leku. Wcześniej występująca depresja może zostać odkryta podczas stosowania zolpidemu. Ponieważ bezsenność może być objawem depresji, pacjent powinien zostać ponownie oceniony, jeśli utrzyma się bezsenność.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów:

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ApoZolpin i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z powodu tego ryzyka jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub produktów zawierających podobne leki, jak produkt leczniczy ApoZolpin, z opioidami, należy rezerwować dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego ApoZolpin jednocześnie z opioidami, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenie dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (w stosownych przypadkach) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Próby samobójcze

Niektóre badania epidemiologiczne wskazują na zwiększoną częstość samobójstw i prób samobójczych u

pacjentów z depresją lub bez niej i leczonych benzodiazepinami lub lekami nasennymi, w tym zolpidemem. Jednak nie wykazano związku przyczynowego. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych podczas jednoczesnego podawania leków z grupy SSRI (patrz punkt 4.5).

Ciężkie obrażenia

Ze względu na właściwości farmakologiczne zolpidem może powodować senność i obniżony poziom świadomości, co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji do ciężkich obrażeń.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy ApoZolpin zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy ApoZolpin zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność, podczas stosowania innych leków psychoaktywnych.

Nie zaleca się przyjmowania alkoholu w czasie leczenia. Uspokajające działanie produktu leczniczego może ulec nasileniu po jednoczesnym spożyciu alkoholu. Wpływa to na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Jednoczesne stosowanie z lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy

Nasilone hamujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy może wystąpić w przypadku leczenia skojarzonego z lekami przeciwpsychotycznymi (neuroleptykami), nasennymi, przeciwłękowymi i (lub) uspokajającymi, lekami zwiótczającymi mięśnie, lekami przeciwdepresyjnymi, narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, lekami przeciwpadaczkowymi, lekami znieczulającymi i działającymi sedatywnie lekami przeciwhistaminowymi. 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 i punkt 4.7). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki omamów wzrokowych u pacjentów przyjmujących zolpidemem z lekami przeciwdepresyjnymi, w tym bupropionem, dezypraminą, fluoksetyną, sertralina i wenlafaksyną.

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

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować nasilenie euforii i w konsekwencji uzależnienie psychiczne.

Dlatego należy zachować ostrożność, stosując zolpidem w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Inhibitory i induktory cytochromu CYP450

Substancje hamujące niektóre enzymy wątrobowe (zwłaszcza cytochrom P450) mogą nasilać działanie niektórych środków nasennych.

Zolpidem jest metabolizowany przez niektóre enzymy należące do grupy enzymów cytochromu P450. Główny enzym to CYP3A4, ale CYP1A2 także jest w to zaangażowany.

Ryfampicyna zwiększa metabolizm zolpidemu, powodując zmniejszenie stężenia w osoczu o średnio 60%, przez co zmniejsza się jego skuteczność. Podobnego działania należy oczekiwać po równoczesnym podaniu innych leków silnie indukujących enzymy cytochromu P450 takich jak karbamazepina, fenytoina oraz ziele dziurawca zwyczajnego. Wykazano, że ziele dziurawca zwyczajnego wykazuje interakcje farmakokinetyczne z zolpidemem. Średnie C_{max} i AUC były zmniejszone (odpowiednio o 33,7 i 30,0% mniejsze) dla zolpidemu podawanego z dziurawcem zwyczajnym w porównaniu z

zolpidemem podawanym w monoterapii. Jednoczesne podawanie dziurawca zwyczajnego może zmniejszać stężenie zolpidemu we krwi, jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Substancje, które hamują enzymy wątrobowe (zwłaszcza cytochrom CYP3A4) mogą zwiększać stężenie zolpidemu w osoczu, przez co nasilą jego działanie. Jednakże w przypadku jednoczesnego podawania zolpidemu z itraconazolem (inhibitor enzymu cytochromu CYP3A4) nie obserwowano znaczących zmian w farmakokinetyce i farmakodynamice zolpidemu. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało wyjaśnione.

Jednoczesne podawanie zolpidemu i ketokonazolu (200 mg dwa razy na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, wydłużało okres półtrwania zolpidemu. Całkowita ekspozycja na zolpidem zwiększyła się o 83%, a pozorny klirens doustny został zmniejszony. Nie ma konieczności rutynowego dostosowywania dawki, ale należy poinformować pacjenta o potencjalnym nasileniu działania uspokajającego, gdy jednocześnie stosuje się ketokonazol i zolpidem. Zmniejszenie dawki zolpidemu można rozważyć po wprowadzeniu leczenia ketokonazolem.

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

Inne leki

Gdy zolpidem był podawany z warfaryną, haloperydolem, chlorpromazyną, digoksyną, ranitydyną, nie zaobserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, jak produkt leczniczy ApoZolpin z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na działanie addycyjne depresyjne na OUN. Dawkowanie i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zolpidem przenika przez łożysko.

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (ponad 1000 kobiet w ciąży) zebranych z badań kohortowych nie wykazała dowodów na występowanie wad rozwojowych po ekspozycji na benzodiazepiny lub substancje podobne do benzodiazepin, w pierwszym trymestrze ciąży. Jednak niektóre badania kliniczno-kontrolne wykazały zwiększoną częstość występowania rozszczepów wargi i podniebienia związanych ze stosowaniem benzodiazepin w czasie ciąży.

Po podaniu benzodiazepin lub substancji podobnych do benzodiazepin w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży, opisywano przypadki zmniejszonego ruchu płodu i zmienności rytmu serca płodu.

Brak dostatecznych danych klinicznych, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania zolpidemu w ciąży i okresie karmienia piersią. Mimo, że badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego ani embriotoksycznego, bezpieczeństwo stosowania w ciąży u ludzi nie zostało ustalone. Dlatego też zolpidemu nie należy stosować w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentki, o konieczności zgłoszenia się do lekarza w celu przerwania leczenia w przypadku ciąży lub podejrzenia, że pacjentka może być w ciąży.

Jeżeli istnieją uzasadnione wskazania medyczne do zastosowania zolpidemu w ostatnich miesiącach ciąży lub w czasie porodu, należy wziąć pod uwagę skutki oddziaływania leku na noworodka, takie jak hipotermia, hipotonia, trudności w karmieniu („zespół wiotkiego niemowlęcia”) i umiarkowana niewydolność oddechowa, których można się spodziewać w związku z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego. Zgłaszano przypadki ciężkiej depresji oddechowej u noworodków.

U noworodków urodzonych przez matki przyjmujące długotrwale benzodiazepiny lub leki o działaniu podobnym do benzodiazepin w końcowym okresie ciąży mogą wystąpić objawy z odstawienia, spowodowane przez fizyczne uzależnienie. Zaleca się odpowiednie monitorowanie noworodka w okresie poporodowym.

Karmienie piersią

Zolpidem przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego. Dlatego też nie zaleca się stosowania zolpidemu u kobiet karmiących piersią, gdyż jego wpływ na dziecko nie był badany.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic. Obserwowane efekty ograniczały się do nieregularnych cykli rui i wydłużonych odstępów między kolejnymi rujami przy dużej dawce.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ApoZolpin 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 leku podano w tabeli poniżej, stosując następującą konwencję:

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 $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Istnieją dowody na występowanie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem zolpidemu, w szczególności niektórych reakcji ze strony OUN. Teoretycznie powinny być mniejsze, jeśli zolpidem jest przyjmowany bezpośrednio przed snem. Występują one najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Częstość działań niepożądanych				Częstość nieznana
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych				
Zaburzenia krwi i układu					zaburzenia naczynioruchowe

immunologicznego					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zaburzenia odżywiania			
Zaburzenia psychiczne	omamy, pobudzenie, koszmary senne, pogarszająca się bezsenność, depresja	splątanie, drażliwość, euforyczny nastrój, niepokój ruchowy, agresja, somnambulizm (chodzenie we śnie lub prowadzenie pojazdów we śnie)	zmiany libido	urojenia, uzależnienie	wybuchy gniewu, psychoza, nieprawidłowe zachowanie, nadużywanie
Zaburzenia układu nerwowego	senność, ból głowy, zawroty głowy, amnezja: senność następnego dnia, zmniejszona czujność	parestezje, drżenie, deficyty uwagi, zaburzenia mowy	zmniejszona czujność, ataksja,		
Zaburzenia oka		podwójne widzenie, niewyraźne widzenie	ograniczone widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				depresja oddechowa (punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	wątrobowo-komórkowe, cholestatyczne lub mieszane rodzaje uszkodzenia wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, nadmierna potliwość	pokrzywka		
Zaburzenia Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, ból			

		szyi i osłabienie mięśni			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie		zaburzenia chodu, upadki (głównie u pacjentów w podeszłym wieku i gdy nie stosowano zolpidemu zgodnie z zaleceniem)		tolerancja leku,

* Większość tych psychiatrycznych działań niepożądanych jest związana z reakcjami paradoksalnymi (patrz punkt 4.4).

Niepamięć

Podczas podawania dawek terapeutycznych może wystąpić okresowa niepamięć, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się wraz z wielkością dawki. Aby zmniejszyć to ryzyko, pacjenci powinni upewnić się, że będą w stanie zapewnić sobie nieprzerwany sen przez 8 godzin. Okresowa niepamięć może wiązać się z niewłaściwym zachowaniem (patrz punkt 4.4).

Depresja

Istniejąca wcześniej depresja może ujawnić się podczas stosowania benzodiazepin lub leków podobnych do benzodiazepin (patrz punkt 4.4).

Reakcje psychiczne i „paradoksalne”

Podczas stosowania benzodiazepin i leków podobnych do benzodiazepin mogą wystąpić reakcje takie jak niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, wściekłość, koszmary senne, zwiększona bezsenność, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne niepożądane zachowania. Reakcje takie są bardziej prawdopodobne u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Uzależnienie

Stosowanie (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do uzależnienia fizycznego: przerwanie leczenia może skutkować wystąpieniem objawów z odstawienia lub zjawiska z odbicia (patrz punkt 4.4).

Może występować uzależnienie psychiczne. Nadużywanie odnotowano w przypadku osób uzależnionych od wielu leków.

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. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

W doniesieniach o przedawkowaniu samego zolpidemu lub zolpidemu z innymi środkami wpływającymi hamująco na OUN (w tym alkoholu), zaburzenie świadomości wahało się od senności do śpiączki, a nawet zgłaszano wystąpienie zgonu. W lżejszych przypadkach może wystąpić senność,

spłątanie, letarg i depresja, w cięższych przypadkach ataksja, hipotonia, hipotonia mięśniowa, depresja oddechowa i rzadko śpiączka. W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano zgon.

Osoby po przyjęciu zolpidemu w dawce 400 mg, czyli dawce 40 razy większej od zalecanej, powróciły do zdrowia bez trwałych następstw.

W przypadku przedawkowania leku, należy stosować leczenie objawowe i wspomagające, wraz ze środkami zmniejszającymi wchłanianie, takimi jak płukanie żołądka (tylko w ciągu 1 godziny po przyjęciu i w potencjalnie ciężkich przypadkach) i węglem aktywowanym. Jeśli jest to konieczne, należy podać dożylnie płyny. Należy rozważyć monitorowanie czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego na oddziale intensywnej opieki medycznej. Leki uspokajające powinny być odstawione, nawet, jeżeli występuje pobudzenie.

W przypadku objawów o znacznym nasileniu, należy rozważyć podanie flumazenilu. Podawanie flumazenilu może przyczyniać się do pojawiania się objawów neurologicznych (drgawek).

W leczeniu przedawkowania jakiegokolwiek leku, należy zawsze brać pod uwagę zatrucie kilkoma lekami jednocześnie.

Ze względu na dużą objętość dystrybucji i stopień wiązania zolpidemu z białkami osocza, hemodializa i wymuszona diureza nie są skuteczne.

Zolpidem nie jest usuwany poprzez dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające. Pochodne benzodiazepiny.
Kod ATC: N05CF02.

Mechanizm działania

Zolpidem jest imidazopirydyną, lekiem nasennym o działaniu podobnym do działania benzodiazepin. W badaniach doświadczalnych wykazywał działanie sedatywne w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania działania przeciwdrgawkowego, zwiotczającego mięśnie czy przeciwłękowego. To działanie jest związane ze specyficznym działaniem agonistycznym na receptory ośrodkowe należące do kompleksu wielkocząsteczkowego receptora „GABA- omega”, (BZ₁ i BZ₂) modulującego otwarcie kanału dla jonu chlorkowego. Efekty te są odwracane przez antagonistę benzodiazepiny, flumazenil. Zolpidem działa głównie na podtypy receptora omega 1 (BZ₁). Znaczenie kliniczne nie jest znane.

Badania na zwierzętach: selektywne wiązanie zolpidemu z podjednostkami omega-1 może wyjaśniać faktyczną nieobecność, przy dawkach nasennych, działania rozluźniającego mięśnie i przeciwdrgawkowego u zwierząt, które normalnie wykazują benzodiazepiny, które nie są selektywne wobec podjednostek omega-1.

Stosowanie u ludzi: zolpidem zmniejsza opóźnienie snu i liczbę przebudzeń, zwiększa długość i jakość snu. Efekty te są związane z profilem EEG charakterystycznym dla zolpidemu. W badaniach, które mierzyły procent czasu spędzonego w każdej fazie snu, zolpidem ogólnie wykazywał zachowanie faz snu. W zalecanej dawce zolpidem nie ma wpływu na czas trwania snu paradoksalnego (REM). Wszystkie zidentyfikowane efekty zolpidemu są odwracane przez antagonistę benzodiazepin, flumazenil.

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 462 zdrowych ochotników (bez osób w podeszłym wieku) 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, podczas gdy dla dawki 5 mg zolpidemu było to 15 minut.

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności działania i bezpieczeństwa stosowania zolpidemu u dzieci w wieku poniżej 18. lat. W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem 201 dzieci w wieku od 6 do 17 lat cierpiących na bezsenność, związaną z zespołem deficytu uwagi i nadaktywności (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* – ADHD), nie wykazano skuteczności działania zolpidemu w dawce 0,25 mg/kg/dobę (maksymalnie 10 mg/dobę w porównaniu do placebo. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego obejmowały najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, obserwowane podczas stosowania zolpidemu w porównaniu z placebo i obejmowały one zawroty głowy (23,5% w porównaniu do 1,5%), bóle głowy (12,5% w porównaniu do 9,2%) i omamy (7,4% w porównaniu do 0%) (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zolpidem jest szybko wchłaniany i szybko występuje działanie nasenne. Po doustnym podaniu zolpidemu biodostępność wynosi 70%. Wykazuje kinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych. Stężenie terapeutyczne w osoczu wynosi 80 do 200 ng/mL.

Dystrybucja

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

Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 92%. Zolpidem ulega metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę w 35%. Wielokrotne podawanie nie powodowało zmian w stopniu wiązania z białkami, co wskazuje, że zolpidem i jego metabolity nie konkurują o miejsca wiązania z białkami.

Eliminacja

Okres półtrwania jest krótki. Po podaniu zolpidemu jego średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 2,85 godziny (5 mg) i 2,65 godziny (10 mg). Czas działania zolpidemu wynosi do 6 godzin.

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

W badaniach wykazano, że zolpidemu nie można usunąć z organizmu za pomocą dializy.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, obserwuje się umiarkowane zmniejszenie klirensu. Inne parametry farmakokinetyczne nie są zmienione.

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się zwiększoną biodostępność zolpidemu. Zmniejsza się klirens, a okres półtrwania jest wydłużony (do około 10 godzin).

U pacjentów z marskością wątroby obserwowano 5-krotne zwiększenie wartości AUC i 3-krotne zwiększenie okresu półtrwania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój. Przedkliniczne efekty obserwowano tylko w dawkach znacznie przekraczających maksymalne poziomy ekspozycji u

ludzi i dlatego mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (5 cPs)
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane ApoZolpin są dostępne w blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium i butelkach z HDPE z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Blistry: 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE: 30, 100, 250 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25120

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2019-02-14

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

2022-07-29