

## REZIME KARAKTERSITIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ▲ ZONADIN

5 mg filmom obložena tableta  
10 mg filmom obložena tableta  
*zolpidem*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 5 mg, odnosno 10 mg zolpidem tartarata.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

*Zonadin tablete 5 mg su okrugle, bijele filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim "ZO 5" na drugoj strani.*

Zonadin tablete 10 mg su okrugle, bijele filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i utisnutim "ZO 10" na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje iscrpljujuće nesanice ili nesanice koja uzrokuje velike smetnje.

#### 4.2. Doziranje i način upotrebe

Zonadin tablete primjenjuju se oralno.

Obzirom na brzi efekat, Zonadin se uzima neposredno prije odmora ili spavanja.

Ne smiju se prekoračivati preporučene doze.

*Odrasli*

Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg.

Starije i iscrpljene osobe mogu biti posebno osjetljive na efekat zolpidema. U ovim je slučajevima preporučena doza 5 mg. Doza se može povisiti na 10 mg samo ako nije postignut klinički odgovor, te ako se lijek dobro podnosi.

Budući da su klirens i metabolizam zolpidem tartarata kod jetrenih oštećenja smanjeni, liječenje treba započeti s dozom od 5 mg te osobitim oprezom kod starijih bolesnika. U odraslih (do 65 godina) doza se može povisiti na 10 mg samo ako nije postignut klinički odgovor, te ako se lijek dobro podnosi.

Zolpidem tartarat se ne smije koristiti u djece.

#### 4.3. Kontraindikacije

Zolpidem tartarat je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na zolpidem tartarat, kod apneje u snu, mijastenije gravis, teške jetrene insuficijencije, akutne i/ili teške respiratorne insuficijencije. Zbog nedostatka podataka, zolpidem tartarat se ne smije prepisivati bolesnicima s psihotičnim poremećajima.

#### 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza

Prije uzimanja pripravka potrebno je, po mogućnosti, utvrditi uzrok nesanice i ukloniti njene primarne uzroke. Nesanica koja je prisutna nakon 7-14-dnevnog liječenja može ukazivati na prisutnost primarnog psihijatrijskog ili psihičkog poremećaja i bolesnika treba pažljivo ponovno dijagnosticirati u redovnim intervalima.

#### Opće informacije

Opće informacije vezane uz efekte primijećene nakon primjene benzodiazepina i i ostalih hipnotika koje liječnik koji propisuje lijek treba uzeti u obzir, nalaze se u daljnjem tekstu.

#### Podnošljivost

Nakon ponavljane primjene tokom nekoliko sedmica može doći do smanjenja efikasnosti hipnotičkog djelovanja benzodiazepina s kratkotrajnim djelovanjem i srodnih pripravaka.

#### Ovisnost

Upotreba benzodiazepina i srodnih pripravaka može uzrokovati razvoj fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti se povećava s dozom i trajanjem liječenja, a veći je u bolesnika koji su imali psihijatrijske poremećaje ili su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu.

Takve bi bolesnike trebalo pažljivo nadzirati kod primjene hipnotika.

Ukoliko dođe do razvoja psihičke ovisnosti, nagli prekid liječenja će biti praćen simptomima ovisnosti. Oni se mogu sastojati od glavobolje ili boli u mišićima, izuzetne tjeskoba i napetosti, nemira, konfuznosti i iritabilnosti. U težim slučajevima se mogu javiti slijedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, neosjetljivost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadaji.

#### **"Rebound" nesanica**

Prolazni sindrom kod kojeg se ponovno u pojačanom obliku javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje benzodiazepinom ili srodnim pripravcima, a simptomi se mogu javiti nakon prekida liječenja hipnotikom. Mogu biti popraćeni i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, tjeskobu i nemir. Važno je da je bolesnik bude svjestan mogućnosti povratne (eng. rebound) nesаницe, čime se njegova tjeskoba kod pojave ovih simptoma nakon ukidanja lijeka smanjuje na najmanju moguću mjeru. Budući da je rizik od povratnih simptoma pri ukidanju veći nakon naglog ukidanja liječenja, preporučuje se postepeno smanjivanje doze ako je klinički opravdano.

Postoje indikacije da se simptomi koji prate ukidanje kod primjene benzodiazepina i srodnih pripravaka kratkotrajnog djelovanja mogu manifestirati unutar intervala doziranja, osobito u slučajevima velikih doza.

#### **Trajanje tretmana**

Trajanje liječenja treba biti što kraće (vidi dio 4.2 doziranje i način primjene), ali ne smiju prelaziti 4 sedmice uključujući i prekid liječenja. Produženje terapije izvan ovog razdoblja ne bi trebalo provoditi bez predhodno revidiranog stanja pacijenta.

Bilo bi korisno obavijestiti pacijenta prilikom početka terapije da će ista biti ograničenog trajanja.

#### **Amnezija**

Benzodiazepini i srodni spojevi mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja pripravka i stoga bi za smanjenje rizika bolesnici trebali biti sigurni da će moći imati neprekinuti san u trajanju od 7-8 sati.

#### **Psihičke i "paradoksalne" reakcije**

Reakcije poput nemira, pojačane nesаницe, agitacije, iritabilnosti, agresivnosti, iluzija, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprikladnog ponašanja i ostalih nuspojava kod ponašanja, poznate su popratne pojave benzodiazepina i srodnih pripravaka. U slučaju njihove pojave treba prekinuti uzimanje lijeka. Ove su reakcije mogu češće javiti kod starijih osoba.

#### **Somnambulizam (mjesečarenje) i pridruženo ponašanje**

Šetnja u snu i drugi pridruženi obrasci ponašanja poput „vožnje u snu“, pripremanje i jedenje hrane, telefoniranje ili seksualni odnosi su opisani kod bolesnika koji su uzimali zolpidem, te nisu bili svjesni tih događaja u potpunosti. Upotreba alkohola i ostalih depresora centralnog nervnog sistema s zolpidemom povećavaju rizik za takvo ponašanje, kao i prekoračenje maksimalnih doza zolpidema. U slučaju pojave navedenog ponašanja, u obzir se treba uzeti prekid terapije (vidi poglavlje 4.5 i 4.8)

### **4.4. Posebne skupine bolesnika**

#### **Posebne grupe bolesnika**

##### **Respiratorna insuficijencija**

Kako hipnotici imaju mogućnost pokretanja depresije respiracije, potreban je oprez prilikom primjene zolpidema kod bolesnika s oslabljenom respiratornom funkcijom. Također treba uzeti u obzir da tjeskoba ili nemir mogu biti opisani kao znak dekompenzovane respiratorne insuficijencije.

##### **Jetrena insuficijencija**

Benzodiazepini i benzodiazepinima slični nisu indicirani za liječenje bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom i oni mogu ubrzati encefalopatiju bolesnika.

##### **Bubrežna insuficijencija**

Iako podešavanje doze nije potrebno, treba biti oprezan.

**Stariji ili oslabljeni bolesnici** trebaju primiti manje doze (vidi dio 4.2 doziranje i način primjene). Zbog miorelaksantnog efekta postoji rizik od pada, a time i prijeloma kuka u starijih bolesnika, naročito noću.

##### **Pedijatrijski bolesnici**

Sigurnost i učinkovitost zolpidema kod bolesnika mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Jedna pedijatrijska studija (djeca između 6 i 17 godina) u trajanju od 8 tjedana kod djece s nesanicom i pridruženim stanjima poput nedostatka pažnje/hiperaktivnosti (ADHD), poremećaja centralnog nervnog sistema i psihijatrijskih poremećaja je pokazala da su najučestalije nuspojave (zolpidem vs placebo) bile omaglica (23,5 % vs 1,5%), glavobolja (12,5% vs 9,2%) i halucinacije (7,4% vs 0%) (vidi poglavlje 4.2).

##### **Upotreba u bolesnika s psihotičnim bolestima**

Benzodiazepini i slični benzodiazepinima se ne preporučuju za primarni tretman.

##### **Upotreba u depresiji**

Kao i druge sedative/hipnotike, zolpidem treba davati s oprezom kod bolesnika s dokazanim simptomima depresije. S obzirom da postoji mogućnost prisutnosti suicidalnih misli, potrebno je ordinirati što je moguće manju dozu lijeka zbog mogućnosti iznenadnog predoziranja.

#### *Upotreba kod bolesnika ovisnika o alkoholu*

Poseban oprez je potreban kod bolesnika koji su (ili su bili) ovisnici o alkoholu ili lijekovima. Takvi bolesnici trebaju biti pod strogim nadzorom tijekom liječenja zolpidemom ili bilo kojim drugim hipnotikom s obzirom da su pod rizikom od navikavanja i psihičke ovisnosti

#### *Sastojci*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija**

**Nije preporučeno:** istovremeno uzimanje s alkoholom.

Sedativni efekat se može pojačati kad se pripravak koristi se u kombinaciji s alkoholom. To utiče na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

**Uzeti u obzir:** kombinacija s depresivima CNS-a.

Pojačanje centralnih depresivnih efekata može se javiti u slučajevima istovremene primjene s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, mišićnim relaksansima, antidepressivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima. Čini se da zolpidem tartarat ima interakciju sa sertralinom. Ova interakcija može izazvati pojačanu pospanost. Također su primijećeni izolirani slučajevi vizualnih halucinacija.

U slučaju narkotičkih analgetika pojačanje euforije također može dovesti to pojačane psihičke ovisnosti.

Spojevi koji inhibiraju određene jetrene enzime (osobito citohrom P450) mogu pojačati djelovanje i srodnih pripravaka.

Zolpidem tartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citohroma P450, a glavni enzim je CYP3A4 uz doprinos CYP1A2. Rifampicin utiče na metabolizam zolpidema, što je rezultiralo za oko 60% smanjenje plazmatske koncentracije i smanjenja efikasnosti. Slični učinci mogu se očekivati i kod drugih induktora citokroma P450.

Lijekovi koji inhibiraju jetrene enzime (osobito CYP3A4) mogu povećati koncentracija u plazmi i povećati aktivnost zolpidema.

### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Postoji dovoljno podataka za procjenu sigurnosti zolpidema tijekom trudnoće.

Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogenih niti embriotoksičnih efekata, nije dokazana neškodljivost u trudnoći. Kao i sa svim drugim lijekovima, zolpidem tartarat treba izbjegavati za vrijeme trudnoće, osobito tokom prvog tromjesečja.

Ukoliko se pripravak prepisuje ženi reproduktivne dobi, trebalo bi je upozoriti da se javi svom liječniku radi prestanka uzimanja pripravka ako namjerava zanijeti ili sumnja na trudnoću.

Ukoliko se iz medicinski opravdanih razloga zolpidem tartarat primjenjuje u kasnoj fazi trudnoće ili tokom poroda, moguće je očekivati efekte na novorođenče, kao npr. hipotermiju, hipotoniju i umjerenu respiratornu depresiju, zbog farmakološkog djelovanja pripravka.

U novorođenčadi majki koje su hronično uzimale benzodiazepine ili srodne pripravke u kasnijim fazama trudnoće, može se razviti psihička ovisnost te donekle mogu biti pod rizikom od razvoja simptoma odvikavanja u postnatalnom periodu.

Male količine zolpidem tartarata javljaju se u mlijeku dojilje. Stoga upotreba zolpidem tartarata u dojilja nije preporučena.

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

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

Vozače i osobe koje upravljaju mašinama treba upozoriti da postoji mogući rizik od pospanosti ujutro nakon terapije. Kako bi se smanjio rizik, preporučuje se period odmaranja od 7 do 8 sati između uzimanja zolpidem tartarata i vožnje.

### **4.8. Nuspojave**

Postoje dokazi o tome da su nuspojave koje se javljaju prilikom liječenja sa zolpidemom ovisne o dozi, posebno one nuspojave koje se javljaju u centralnom nervnom sistemu i u probavnom sistemu. Nuspojave se češće javljaju kod starijih bolesnika. Te nuspojave su različite kod pojedinih pacijenata, u ovisnosti od preosjetljivosti pacijenta i češće se javljaju u roku od sat vremena nakon uzimanja lijeka, ako pacijent ne ide u krevet ili ne spava odmah

Kao što se preporučuje u poglavlju 4.2, nuspojave bi teoretske bile manje ako se zolpidem uzima neposredno prije odmora ili spavanja. Nuspojave se češće javljaju kod starijih bolesnika. Nuspojave razvrstane po učestalosti možemo klasificirati kao: česte  $>1/100$  i  $< 1/10$ , manje česte  $>1/1000$  i  $< 1/100$ , rijetke  $>1/10000$  i  $< 1/1000$ , vrlo rijetke  $< 1/10000$ , uključujući i izolirane izvješća.

#### Psihijatrijski poremećaji

Česte: zbunjenost, emocionalni problemi

Manje česte: nemir, uznemirenost, agresivnost, obmana, bijes, noćne more, halucinacije, psihoze abnormalno ponašanje, hodanje u snu

Depresija (manifestacija već postojećih depresija), ovisnost o lijeku, psihička ovisnost (povlačenje simptoma, ili „rebound“ učinci mogu se pojaviti nakon prekida liječenja), smanjen libido

Većina tih psihijatrijskih nuspojava su povezane s paradoksalnim reakcijama (Vidi dio 4.4)

#### Poremećaji nervnog sistema

Česte: pospanost, glavobolja, smanjena budnost, vrtoglavica, pogoršana nesanica

Manje često: anterogradna amnezija (amnestički učinci mogu biti povezani s neprikladnim ponašanjem.)

Nije poznato: deprimiranost, poremećaji hoda

#### Poremećaji oka

Česte: dvostruke slike

#### Poremećaji uha i labirinta

Česte: vrtoglavica, vestibularna ataksija

#### Gastrointestinalni poremećaji

Manje često: mučnina, povraćanje, proljev

#### Poremećaji jetre

Nije poznato: povišeni jetreni enzimi

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: kožne reakcije (osip, svrbež, urtikarija)

#### Mišićno-koštani poremećaji

Nije poznato: mišićna slabost

#### Poremećaji imunološkog sistema

Nije poznato: angioneurotski edem

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Česte: umor

Manje često: razdražljivost

Sindrom povlačenja, povratni učinak

Nije poznato: tolerancija na lijek, pad (uglavnom u starijih bolesnika i kada zolpidem nije uzet u skladu s preporukom liječnika)

#### Socijalnu okolnosti

Zloupotreba

### 4.9. Predoziranje

U izvještajima o predoziranju samo sa zolpidem tartaratom, poremećaj svijesti varirao je od pospanosti do lagane kome. Pojedinci su se potpuno oporavili od predoziranja zolpidem tartaratom do 400 mg.

Slučajevi predoziranja zolpidem tartaratom uz brojne pripravke s depresivnim djelovanjem na CNS (uključujući alkohol) rezultirali su puno težom simptomatologijom, uključujući kobne ishode.

Treba koristiti opće simptomatske i nadomjesne mjere. Odmah isprati želudac, po potrebi. Koristiti intravenske tekućine. Ako pražnjenje želuca ne rezultira poboljšanjem, treba primijeniti aktivni ugljen za smanjenje apsorpcije. Pratiti respiratorne i kardiovaskularne funkcije.

Sedativi se ne smiju davati čak ni kod ekscitacije.

U slučaju pojave težih simptoma može se razmotriti davanje flumazenila. Izviještavano je da flumazenil ima poluvrijeme eliminacije od oko 40 do 80 minuta. Bolesnike bi trebalo pažljivo pratiti zbog ovog kratkog vremena djelovanja; dodatne doze flumazenila mogu biti nužne. Međutim primjena flumazenila može doprinijeti pojaviti neuroloških simptoma (konvulzija).

Zbog visokog volumena distribucije i vezanje na proteine, hemodijaliza i diureza nisu učinkovite mjere. Kod liječenja predoziranja bilo kojim lijekom, treba uzeti u obzir da je možda bilo uzeto više pripravaka.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamske osobine

#### *Farmakoterapijska skupina*

N05CF02 - Pripravci koji djeluju na živčani sistem; Psihotropici; Hipnotici i sedativi; Lijekovi srodni benzodiazepinima

Zolpidem tartarat je imidazopiridin koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora (poznat i kao benzodiazepinski podtip 1) koji odgovara GABAA receptorima koji sadrže alfa-1 podtip, dok se benzodiazepini neselektivno vežu na oba omega-1 i omega-2 podtipa. Djelovanjem na kanale hloridnih iona putem tog receptora ostvaruju se specifični sedativni efekti zolpidem tartarata. Ovi efekti se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

U životinja: Selektivno vezanje zolpidem tartarata na omega-1 receptore može objasniti prividno odsustvo antikonvulzivnih efekata i efekata opuštanja mišića kod hipnotskih doza u životinja koja se uobičajeno javljaju kod benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

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

## 5.2. Farmakokinetičke osobine

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

Poluvrijeme eliminacije zolpidema je kratko, sa srednjom vrijednosti 2,4 sata ( $\pm 0.2$  h), a trajanje djelovanja do 6 sati.

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

Volumen distribucije u odraslih je  $0,54 \pm 0,02$  l/kg, a kod vrlo starih osoba smanjuje se na  $0,34 \pm 0,05$  l/kg. Svi metaboliti su farmakološki neaktivni i izlučuju se iz organizma putem urina (56%) i stolice (37%). Studije su pokazale se zolpidem tartarat ne može ukloniti dijalizom.

U starijih osoba i kod oštećenja jetre koncentracije u plazmi su povišene. Umjereno smanjenje klirensa prisutno je kod bubrežne insuficijencije, bez obzira da li su bolesnici na dijalizi. Ostali farmakokinetički parametri nisu izmijenjeni.

Zolpidem tartarat se metabolizira putem nekoliko enzima citohroma P450, a glavni je CYP3A4 uz doprinos CYP1A2. Budući da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidem tartarata, treba uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji smanjuju ili pojačavaju djelovanje CYP3A4.

## 5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Ne postoje podaci od terapijske važnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### *Jezgra*

Laktoza monohidrat

Mikrokristalna celuloza

Natrij škrob glikolat

Hidroksipropil celuloza

Talk

Magnezij stearat

#### *Film ovojnica*

Hipromeloza

Hidroksipropil celuloza

Titan dioksid (E171)

Talk

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok trajanja

36 mjeseci

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakovanju pri temperaturi do 25 °C.

#### **6.5. Vrsta i sastav pakovanja**

2 PVC/Al blister sa po 10 filmom obloženih tableta, u kartonskoj kutiji.

#### **6.6. Uputstva o upotrebi i rukovanju**

Ne postoje posebna uputstva o upotrebi i rukovanju.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek sa izdaje uz ljekarski recept.

### **7. PROIZVOĐAČ**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Pliva d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Filmom obložena tableta 20 x 5 mg: 04-07.2-610-21/10 od 27.12.2011.

Filmom obložena tableta 20 x 10 mg: 04-07.2-610-22/10 od 27.12.2011.

