

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

▲ ZASAN
film tableta
5 mg
10 mg
zolpidem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ZASAN 5 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg zolpidema kao aktivnu supstancu.
ZASAN 10 mg
Svaka tableta sadrži 5 mg zolpidema kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje iscrpljujuće nesanice ili nesanice koja uzrokuje velike smetnje. Zolpidem je namijenjen za kratkotrajno liječenje nesanice kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene: oralno

Lijek je potrebno uzeti u pojedinačnoj dozi i ne smije se ponovo uzimati u toku iste noći. Preporučena dnevna doza za odrasle pacijente je 10 mg i potrebno je lijek uzeti neposredno pred spavanje. Potrebno je uzeti najnižu djelotvornu dnevnu dozu lijeka koja ne smije da prelazi 10 mg. Uopšteno, trajanje liječenja se razlikuje od nekoliko dana do maksimalno dvije sedmice, uključujući proces postepenog obustavljanja lijeka, od 4 sedmice.

Kao kod svih hipnotika, ne preporučuje se dugotrajna primjena, dok trajanje liječenja ne smije biti duže od četiri sedmice.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost i djelotvornost zolpidema u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina nije utvrđena zbog nedostatka podataka koji podržavaju upotrebu u ovoj starosnoj grupi. Dostupni podaci iz placebo kontrolisanih ispitivanja su navedeni u dijelu 5.1

Starije osobe

Starije i malaksale osobe mogu biti posebno osjetljive na djelovanje zolpidema, pa je preporučena dnevna doza kod ovih pacijenata 5 mg. Ne smiju se prekoračivati preporučene doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Obzirom da su klirens i metabolizam zolpidem tartarata kod oštećenja jetre smanjeni, liječenje treba započeti dozom od 5 mg uz poseban oprez kod starijih pacijenata. Kod odraslih osoba (do 65 godina) se doza može povisiti na 10 mg samo kada klinički odgovor nije odgovarajući, a lijek se dobro podnosi.

4.3. Kontraindikacije

Zolpidem tartarat je kontraindikovano kod pacijenata:

- preosjetljivih na zolpidem tartarat ili bilo koji od sastojaka lijeka
- kod sindroma apneje u snu
- koji su oboljeli od mijastenije gravis
- sa teškom insuficijencijom jetre
- koji su oboljeli od teške respiratorne insuficijencije.

Zbog nedostatka podataka zolpidem tartarat se ne smije propisivati djeci, kao ni pacijentima sa psihotičnim poremećajima.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uzrok nesanice je potrebno utvrditi kad god je to moguće i već postojeće poremećaje je potrebno liječiti prije nego se hipnotik propiše. Ako pacijent nakon sedam do deset dana liječenja još ima nesanicu, treba napomenuti da možda pacijent ima primarnu psihološku i / ili organsku bolest. Pacijenta je potrebno pažljivo pratiti i kontrolisati u redovnim vremenskim intervalima.

Psihomotorno oštećenje narednog dana

Rizik od psihomotornog oštećenja narednog dana, uključujući oštećenje vozačkih sposobnosti, povećano je ako se:

- zolpidem uzima u kraćem periodu od 8 sati prije izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost (pogledati dio 4.7)
- upotrebljavaju veće doze od preporučenih doza
- zolpidem istovremeno primjenjuje sa ostalim depresorima CNS ili sa drugim lijekovima koji povećavaju nivo zolpidema u krvi, sa alkoholom ili nedozvoljenim medicinskim proizvodima (pogledati dio 4.5).

Zolpidem se treba uzeti u pojedinačnoj dozi neposredno pred odlazak na spavanje i ne treba se uzimati dodatna doza u toku iste noći.

Posebne grupe pacijenata

Respiratorna insuficijencija:

Kako hipnotici imaju sposobnost depresije disanja, potreban je oprez prilikom primjene zolpidema kod pacijenata sa oslabljenom respiratornom funkcijom.

Insuficijencija jetre:

Kod pacijenata sa oštećenjem jetre potrebno je pogledati preporuke u dijelu 4.2.

Starije osobe:

Pogledati preporučene doze u dijelu 4.2.

Primjena u pacijenata koji su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu:

Izuzetni oprez potreban je kod propisivanja pacijentima koji su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu. Ove pacijente za vrijeme liječenja zolpidem tartaratom ili nekim drugim hipnotikom treba strogo kontrolisati obzirom na mogućnost sticanja navike i psihičke ovisnosti o lijeku.

Psihotični poremećaji:

Hipnotici poput zolpidema ne preporučuju se za primarno liječenje psihotičnih poremećaja.

Depresija

Kao i sa drugim sedativima/hipnoticima, zolpidem tartarat treba davati sa oprezom pacijentima sa simptomima depresije. Obzirom da suicidalne sklonosti mogu biti prisutne, ovim se pacijentima trebaju

davati najmanje moguće količine lijeka zbog mogućnosti namjernog predoziranja. Postojeća depresija može da bude prikrivena tokom liječenja zolpidemom. Obzirom da nesanica može biti simptom depresije, stanje pacijenta treba ponovno razmotriti ako nesanica i dalje traje. Opšte preporuke o djelovanju koje su uočene kod pacijenata koji su liječeni sa benzodiazepinima i hipnoticima, ordinirajući ljekar treba razmotriti prilikom propisivanja ove grupe lijekova.

Tolerancija:

Nakon ponovljene primjene tokom nekoliko sedmica može doći do smanjenja djelovanja hipnotičkog djelovanja benzodiazepina sa kratkotrajnim djelovanjem i sličnih lijekova.

Ovisnost:

Primjena benzodiazepina ili srodnih preparata poput zolpidema može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti se povećava sa dozom i trajanjem liječenja, a veći je kod pacijenata koji su imali psihijatrijske poremećaje i/ili su bili ovisni o lijekovima ili alkoholu.

Takve pacijente treba pažljivo nadzirati tokom primjene hipnotika.

Ukoliko dođe do razvoja fizičke ovisnosti, nagli prekid liječenja izazvat će apstinencijske simptome. Oni se mogu sastojati od glavobolje ili bola u mišićima, jake tjeskobe i napetosti, uznemirenosti, konfuznosti i razdražljivosti. U težim slučajevima se mogu javiti slijedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnutost i trnci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, zvuk i fizički kontakt, halucinacije ili epileptički napadi.

Povratna nesanica:

Prolazni sindrom kod kojeg se ponovno u pojačanom obliku javljaju simptomi zbog kojih je započeto liječenje benzodiazepinom ili srodnim preparatima, a simptomi se mogu javiti nakon prekida liječenja hipnotikom. Mogu biti popraćeni i drugim reakcijama, uključujući promjene raspoloženja, tjeskobu i uznemirenost.

Važno je da pacijent bude svjestan mogućnosti povratne (eng. rebound) nesаницe, čime se njegova tjeskoba kod pojave ovih simptoma nakon prekida primjene lijeka smanjuje na najmanju moguću mjeru. Budući da je rizik od povratnih simptoma pri prekidu veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se postepeno smanjivanje doze gdje je to klinički moguće.

Postoje indikacije da se simptomi koji prate prekid primjene benzodiazepina i srodnih preparata kratkotrajnog djelovanja mogu manifestovati unutar intervala doziranja, naročito u slučajevima velikih doza.

Amnezija:

Benzodiazepini i srodni spojevi poput zolpidema mogu izazvati anterogradnu amneziju. Ovo stanje se najčešće javlja nekoliko sati nakon uzimanja preparata i stoga bi za smanjenje rizika pacijenti trebali biti sigurni da će moći imati neprekinuti san u trajanju od 8 sati (pogledati dio 4.8).

Ostale psihijatrijske i "paradoksalne" reakcije:

Kod primjene benzodiazepina i srodnih preparata zabilježene su druge psihijatrijske i paradoksalne reakcije poput nemira, pojačane nesаницe, uznemirenosti, razdražljivosti, agresivnosti, deluzije, bijesa, noćnih mora, halucinacija, psihoza, neprikladnog ponašanja i drugog neobičnog ponašanja. U slučaju njihove pojave treba prekinuti uzimanje lijeka.

Ovakve reakcije češće se javljaju kod starijih osoba.

Somnambulizam (mjesečarenje) i slična ponašanja:

Mjesečarenje i druga slična ponašanja poput "vožnje u snu", pripremanja i konzumiranja hrane, telefoniranja ili seksualnih odnosa, popraćeno amnezijom za događaj, zabilježeni su kod pacijenata koji su uzimali zolpidem i nisu bili potpuno budni. Konzumiranje alkohola i drugih depresora CNSa uporedo sa zolpidemom povećava rizik od takvog ponašanja, kao i uzimanje zolpidema u dozama koje prelaze najveću preporučenu dozu. Prekid primjene zolpidema se svakako treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su prijavili takvo ponašanje (npr. vožnja u snu), zbog opasnosti po pacijenta i druge (pogledati dio 4.5. i 4.8).

Teške povrede

Zbog svojih farmakoloških karakteristika zolpidem može da prouzrokuje pospanost i smanjen nivo svijesti, što može da dovede do padova i kao posljedica toga teških povreda.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije preporučljivo

Alkohol

Istovremena upotreba sa alkoholom se ne preporučuje. Sedativno djelovanje se može pojačati kad se lijek uzima u kombinaciji sa alkoholom. Kombinacija djeluje na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Kombinacije koje se trebaju razmotriti

Kombinacija sa depresorima CNS

Pojačano depresivno djelovanje na CNS može se javiti u slučajevima istovremene primjene s antipsihoticima (neurolepticima), hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, narkotičkim analgeticima, antiepilepticima, anesteticiima i sedativnim antihistaminicima.

Zbog toga, istovremena upotreba zolpidema sa ovim lijekovima može da pojača pospanost i izazove psihomotorno oštećenje naredni dan, uključujući oštećenje sposobnosti vožnje, odnosno upravljanja motornim vozilima (pogledati dio 4.4 i 4.7).

Također su primijećeni izolirani slučajevi vidnih halucinacija kod pacijenata koji su koristili zolpidem sa antidepresivima, uključujući bupropion, dezipramin, fluoksetin, sertalin i venlafaksin.

Istovremena upotreba sa fluvoksaminom može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Kod davanja narkotičkih analgetika može nastati pojačana euforija, što može dovesti do pojačanja psihičke ovisnosti.

CYP450 inhibitori i induktori

Istovremena primjena sa ciprofloksacinom može da poveća koncentraciju zolpidema u krvi, stoga se istovremena primjena ne preporučuje.

Supstance koje inhibiraju određene enzime jetre (naročito citohrom P450) mogu da pojačaju aktivnost benzodiazepina i sličnih lijekova.

Zolpidem tartarat se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz pomoć CYP1A2. Farmakodinamički učinak zolpidem tartarata se smanjuje kada se primjenjuje sa rifampicinom (induktor CYP3A4).

Međutim kad se zolpidem tartarat daje sa itraconazolom (inhibitor CYP3A4), ne mijenja se značajno njegova farmakokinetika i farmakodinamika. Nije poznata klinička relevantnost ovih rezultata.

Primjena zolpidema sa ketokonazolom (200 mg dva puta na dan), moćnim inhibitorom CYP3A4, prolongira poluvrijeme eliminacije zolpidema, povećava ukupni AUC i smanjuje oralni klirens, u poređenju sa uzimanjem zolpidema sa placebo. Ukupni AUC zolpidema, kada se uzima zajedno sa ketokonazolom, uvećan je za faktor od 1,83 u poređenju sa uzimanjem samog zolpidema. Rutinsko ketokonazolom može povećati sedativne učinke.

Obzirom da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidem tartarata, treba uzeti u obzir moguće interakcije sa lijekovima koji su supstrati ili induktori CYP3A4.

Drugi lijekovi

Kad se zolpidem tartrat uzima sa ranitidinom, nema značajnih farmakokinetičkih interakcija.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Vrlo malo ili nimalo podataka je dostupno o djelovanju zolpidem tartarata na trudnice. Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogena niti embriotoksična djelovanja, nije dokazana neškodljivost u trudnoći. Zolpidem tartarat treba izbjegavati za vrijeme trudnoće, naročito tokom prvog tromjesečja.

Ukoliko se lijek propisuje ženi reproduktivne dobi, trebalo bi je upozoriti da se javi svom ljekaru radi prestanka uzimanja lijeka ako namjerava zatrudnjeti ili sumnja na trudnoću.

Ukoliko se iz medicinski opravdanih razloga zolpidem tartarat primjenjuje u kasnoj fazi trudnoće ili tokom poroda, moguće je očekivati djelovanja na novorođenče, kao npr. hipotermiju, hipotoniju i umjerenu respiratornu depresiju, zbog farmakološkog djelovanja preparata. Zabilježeni su slučajevi teške neontatalne depresije disanja kod primjene zolpidem tartarata sa drugim depresorima CNS na kraju trudnoće.

Kod novorođenčadi od majki koje su hronično uzimale benzodiazepine ili srodne preparate u kasnijim fazama trudnoće, može se razviti fizička ovisnost te donekle mogu biti pod rizikom od razvoja apstinencijskih simptoma u postnatalnom periodu.

Male količine zolpidem tartarata dospijevaju u mlijeko dojilje. Stoga primjena zolpidem tartarata kod dojilja nije preporučena.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

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

Zolpidem ima veliki uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja sa mašinama.

Vozači motornih vozila i operateri sa mašinama trebaju se upozoriti da, kao i sa drugim hipnoticima, postoji mogući rizik od nastanka pospanosti, produženog vremena reakcije, ošamućenosti, uspavanosti, zamagnjenog vida/zamućenog vida, smanjena budnost i oštećena sposobnost vožnje naredno jutro (pogledati dio 4.8).

Da bi se umanjio rizik, period odmora od najmanje 8 sati se preporučuje između upotrebe zolpidema i vožnje, rukovanja sa mašinama i rada na visinama.

Oštećena sposobnost vožnje i ponašanje tipa pojave „vožnja u snu“ javljali su se za vrijeme primjene zolpidema kao monoterapije u terapijskim dozama.

Zatim, istovremena primjena zolpidema sa alkoholom i drugim depresorima CNS povećava rizik od ovakvog ponašanja (pogledati dio 4.4 i 4.5). Poželjno je upozoriti pacijente da ne upotrebljavaju alkohol ili druge psihoaktivne supstance za vrijeme upotrebe zolpidema.

4.8. Neželjena dejstva

Klasifikacija neželjenih djelovanja po organskim sistemima na osnovu MedDRA klasifikacije i incidence neželjenih djelovanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Postoje dokazi o dozno ovisnim neželjenim djelovanjima vezanim za primjenu zolpidem tartarata, posebno onima koje se odnose na centralni nervni sistem i probavni sistem. Kao što je preporučeno u dijelu 4.2, neželjena djelovanja će teoretski biti manja ako se zolpidem tartarat uzima neposredno prije spavanja ili u krevetu.

Neželjena djelovanja se češće javljaju kod starijih osoba.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor

Učestalost nepoznata: poremećaj hoda, tolerancija na lijek, padovi (uglavnom kod starijih pacijenta i kada zolpidem nije korišten kako je propisano) (pogledati dio 4.4).

Poremećaji mišićnokoštanog i vezivnog tkiva

Česta: bol u leđima

Učestalost nepoznata: slabost u mišićima.

Infekcije i upale

Česti: infekcije gornjeg dijela disajnog sistema, infekcije donjeg dijela disajnog sistema

Poremećaji nervnog sistema

Česti: pospanost, glavobolja, vrtoglavica, pogoršanje nesanice, anterogradna amnezija (amnestički efekti mogu biti povezani sa neprikladnim ponašanjem)

Učestalost nepoznata: smanjeno stanje svijesti.

Poremećaji jetre i žuči

Učestalost nepoznata: povišeni jetreni enzimi.

Poremećaji vida

Manje česta: diplopija.

Psihijatrijski poremećaji

Česta: halucinacije, uznemirenost, noćne more

Manje česti: konfuzno stanje, razdražljivost

Nepoznato: nemir, agresivnost, deluzija, bijes, psihoza, neobično ponašanje, mjesečarenje (pogledati dio 4.4), ovisnost (apstinencijski sindrom ili povratak simptoma može se javiti nakon prekida liječenja), poremećaj libida, depresija (pogledati dio 4.4).

Većina ovih psihijatrijskih neželjenih dejstava povezana je sa paradoksalnim reakcijama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost nepoznata: osip, pruritus, urtikarija, hiperhidroza.

Poremećaji imunološkog sistema

Učestalost nepoznata: angioneurotski edem.

Poremećaji disajnog sistema, grudne šupljine i medijastinuma

Učestalost nepoznata: depresija disanja (pogledati dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **ndl@almbih.gov.ba**).

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi:

U izvještajima o predoziranju zolpidem tartaratom, samim ili sa drugim depresorima CNS (uključujući alkohol), poremećaj svijesti varirao je od pospanosti do kome, uz zabilježene slučajeve teže simptomatologije, uključujući i smrtne ishode.

Liječenje:

Treba poduzeti opšte simptomatske i potporne mjere. Ukoliko pražnjenje želuca ne rezultira poboljšanjem, treba primijeniti aktivni ugalj za smanjenje apsorpcije. Sedativi se ne smiju davati čak ni kod ekscitacije.

U slučaju pojave težih simptoma može se razmotriti davanje flumazenila.

Zabilježeno je da flumazenil ima poluvrijeme eliminacije od oko 40 do 80 minuta. Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti zbog ovog kratkog vremena djelovanja; dodatne doze flumazenila mogu biti neophodne. Međutim, primjena flumazenila može doprinijeti pojavi neuroloških simptoma (konvulzija).

Zolpidem se ne eliminiše dijalizom.

Vrijednost dijalize u liječenju predoziranja nije utvrđena. Dijaliza pacijenata sa zatajenjem bubrega koji se liječe zolpidemom nije pokazala smanjenje nivoa zolpidema.

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 grupa: hipnotici i sedativi, lijekovi srodni benzodiazepinima
ATC: N05CF02

(GABA-A receptor modulator koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora hipnotičkog pripravka).

Zolpidem tartrat je imidazopiridin koji se selektivno veže na omega-1 podtip receptora (poznat i kao benzodiazepinski podtip 1), koji odgovara GABA-A receptorima koji sadrže alfa-1 podtip, dok se benzodiazepini neselektivno vežu na oba omega-1 i omega-2 podtipa. Djelovanjem na kanal hloridovog aniona putem ovog receptora ostvaruje se specifična sedativna djelovanja zolpidem tartrata. Ovi efekti se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

Kod životinja: Selektivno vezanje zolpidem tartrata na omega-1 receptore može objasniti prividno odsustvo antikonvulzivnih djelovanja i djelovanja opuštanja mišića kod hipnotskih doza kod životinja, koja se uobičajeno javljaju kod benzodiazepina koji nisu selektivni za omega-1 receptore.

Kod ljudi: zolpidem tartrat 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 tartrat je uopšteno pokazao da održava faze sna. Kod preporučenih doza zolpidem tartrat nije imao uticaj na paradoksalno trajanje sna (REM). Očuvanje dubokog sna (faza 3 i 4 - sporovalno spavanje) može se objasniti selektivnim omega-1 vezanjem zolpidem tartrata. Svi utvrđeni efekti zolpidem tartrata se povlače djelovanjem antagonista benzodiazepina, flumazenila.

Randomizovana ispitivanja samo pokazuju ubjedljiv dokaz o djelotvornosti zolpidema od 10 mg.

U randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju kod 462 mlađa zdrava dobrovoljca sa prolaznom nesanicom, zolpidem 10 mg smanjio je prosječno vrijeme uspavlivanja za 10 minuta u poređenju sa placebo, dok je za zolpidem 5 mg ovo vrijeme iznosilo 3 minute.

U randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju kod 114 mlađih pacijenata sa hroničnom nesanicom, zolpidem 10 mg smanjuje prosječno vrijeme uspavlivanja za 30 minuta u poređenju sa placebo, dok je za zolpidem 5 mg ovo vrijeme iznosilo 15 minuta.

Kod određenih pacijenata niža doza od 5 mg bi mogla da bude djelotvorna.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zolpidema nije utvrđena kod djece mlađe od 18 godina. Randomizovana, placebo kontrolisana studija kod 201 djeteta uzrasta od 6 do 17 godina sa nesanicom udruženom sa Poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)) nije uspjela da dokaže djelotvornost zolpidema od 0.25 mg/kg/dan (sa maksimalnom dozom od 10 mg/dan) u poređenju sa placebom. Psihijatrijski poremećaji i poremećaji nervnog sistema sastoje se od liječenja najčešćih hitnih neželjenih događaja koja se uočavaju sa zolpidemom nasuprot placebo i uključuju ošamućenost (23.5 % nasuprot 1.5 %), glavobolju (12.5 % nasuprot 9.2 %) i halucinacije (7.4 % nasuprot 0 %)(pogledati dio 4.2 i 4.3).

5.2. Farmakokinetičke osobine

Zolpidem tartrat se brzo apsorbuje 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 od 0,5 do 3 sata nakon primjene.

Poluvrijeme eliminacije je kratko, sa srednjom vrijednosti od 2,4 sata (± 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 lijeka nije uticalo na vezivanje na bjelančevine, što je dokaz nepostojanja natjecanja na mjestima vezivanja između zolpidem tartrata i njegovih metabolita. Volumen distribucije kod 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 da se zolpidem tartrat ne može eliminirati dijalizom. Kod starijih osoba i kod oštećenja jetre koncentracije u plazmi su povišene. Umjereno smanjenje klirensa prisutno je kod bubrežne insuficijencije, bez obzira da li su pacijenti na dijalizi. Ostali farmakokinetički parametri nisu izmijenjeni.

Zolpidem tartrat se metabolizira putem nekoliko enzima citokroma P450, uglavnom putem CYP3A4 uz pomoć CYP1A2. Budući da CYP3A4 ima važnu ulogu u metabolizmu zolpidem tartrata, treba uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji smanjuju ili pojačavaju djelovanje CYP3A4.

5.3. Pretklinički studije o bezbjednosti lijeka

Pri oralnoj primjeni u dozama od 40-100 mg/kg na dan ZASAN nije uticao na plodnost mužjaka i ženki štakora, a samo su u izuzetnim slučajevima zabilježeni nepravilni estrusni ciklusi i produžena pretkoitusna razdoblja.

Kod mladih skotnih ženki štakora velike doze ZASAN-a (20-100 mg/kg) prouzrokovale su ataksiju i letargiju kod ženke te nepotpuno okoštavanje lobanjskih kostiju fetusa. Takva djelovanja često se zapažaju kod štakora liječenih sedativima i hipnoticima.

Nakon primjene lijeka nisu zabilježeni teratogena djelovanja. Doza od 4 mg/kg nije izazivala toksična djelovanja kod ženke i fetusa. Pri dozi od 16 mg/kg kod skotnih ženki kunića zapažen je povećan postimplatacijski gubitak fetusa te nepotpuno okoštavanje kod živih fetusa. Te promjene fetusa se prepisuju smanjeno porastu ženke. Nisu primjećena istinska teratogena djelovanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

ZASAN 5 mg

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- kopovidon
- natrijum škrobni glikolat
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II pink, purificirana voda .

ZASAN 10 mg

- mikrokristalna celuloza
- laktoza monohidrat
- kopovidon
- natrijum škrobni glikolat
- talk
- magnezij stearat.

Film: Opadry II white, purificirana voda .

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ZASAN tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija lijeka sa 20 (2 x 10) tableta, (ujednačene, okrugle, ravne, roze filmom obložene tablete) od 5 mg zolpidema, u blister pakovanju.

Kutija lijeka sa 20 (2 x 10) tableta, (bijele, okrugle, ravne, filmom obložene tablete) od 10 mg zolpidema, u blister pakovanju

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač(administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

Nosilac odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac

75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Datum i broj dozvole za stavljanje lijeka u promet

▲ ZASAN, film tableta, 20 x 5 mg:04-07.3-2-2410/16 od 07.03.2017.

▲ ZASAN, film tableta, 20 x 10 mg:04-07.3-2-2411/16 od 07.03.2017.

9. Datum posljednje revizije teksta

Januar, 2017.