

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Edluar 5 mg comprimate sublinguale

Edluar 10 mg comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Edluar 5 mg:

Fiecare comprimat sublingual conține tartrat de zolpidem 5 mg.

Edluar 10 mg:

Fiecare comprimat sublingual conține tartrat de zolpidem 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Edluar 5 mg:

Comprimat de culoare albă, rotund, cu fețe plate, cu margini rotunjite, cu un diametru de aproximativ 7,5 mm și marcat cu V pe una dintre fețe.

Edluar 10 mg:

Comprimat de culoare albă, rotund, cu fețe plate, cu margini rotunjite, cu un diametru de aproximativ 7,5 mm și marcat cu X pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de scurtă durată al insomniei la adulți.

Medicamentele sedative/hipnotice trebuie utilizate numai în cazul insomniei de severitate relevantă din punct de vedere clinic, atunci când tulburarea este invalidantă sau supune pacientul unui stres marcat.

4.2 Doze și mod de administrare

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putință și nu trebuie să depășească 4 săptămâni, incluzând și perioada de scădere treptată a dozelor.

Continuarea tratamentului după perioada maximă recomandată nu trebuie făcută fără o reevaluare a stării clinice a pacientului, deoarece riscul de abuz și dependență crește odată cu durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți

Tratamentul trebuie administrat în priză unică, iar administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiași nopți. Doza zilnică recomandată pentru adulți este de 10 mg, administrată imediat înainte de culcare. Trebuie utilizată doza zilnică minimă eficace de zolpidem, care nu trebuie să depășească 10 mg.

Doza totală de zolpidem nu trebuie să depășească 10 mg, la orice pacient.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani) sau pacienți cu stare generală alterată:

La pacienții vârstnici sau la pacienții cu stare generală alterată, care pot fi deosebit de sensibili la efectele tartratului de zolpidem, este recomandată o doză de 5 mg. Aceste doze recomandate nu trebuie să fie depășite.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, eliminarea medicamentului nu se face la fel de rapid ca la pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 5.2.); ca urmare, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg, o atenție deosebită fiind acordată la pacienții vârstnici. La adulți (cu vârsta sub 65 ani) doza poate fi crescută la 10 mg numai dacă răspunsul clinic este inadecvat și medicamentul este bine tolerat. Insuficiența hepatică severă reprezintă o contraindicație (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

O ajustare a dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență respiratorie cronică

La pacienții cu insuficiență respiratorie cronică este recomandată administrarea unei doze mai mici (vezi pct.4.4., secțiunea “Grupe speciale de pacienți”)

Copii și adolescenți

Zolpidem nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei dovezilor care să ateste eficacitatea la această grupă de vârstă. Datele disponibile din studiile clinice controlate cu placebo, sunt prezentate la pct. 5.1.

Mod de administrare

Pentru administrare sublinguală.

Zolpidemul acționează rapid și, de aceea, trebuie administrat chiar înainte de a merge la culcare sau atunci când pacientul se află în pat. Comprimatul trebuie poziționat sub limbă și trebuie ținut la acest nivel până este dizolvat. Edluar nu trebuie administrat în timpul mesei sau imediat după o masă (vezi punctul 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la tartrat de zolpidem sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Apnee obstructivă în somn.

Miastenia gravis.

Insuficiență respiratorie severă și/sau acută.

Comportament complex în timpul somnului după administrarea de zolpidem în istoricul medical (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Ori de câte ori este posibil, trebuie identificată cauza insomniei. Anterior prescrierii unui hipnotic, trebuie tratați factorii etiologici subiacenți. Eșecul remiterii insomniei după o cură de tratament de 7 – 14 zile poate indica prezența unei tulburări psihice sau organice primare, iar pacientul trebuie reevaluat cu atenție, la intervale regulate.

Mai jos sunt prezentate informații generale referitoare la efectele observate după administrarea benzodiazepinelor sau a altor medicamente hipnotice, care trebuie luate în considerare de către medicul prescriptor.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2), dar nu trebuie să depășească 4 săptămâni, incluzând perioada de scădere treptată a dozelor. Tratamentul nu trebuie prelungit dincolo de această perioadă, în lipsa unei reevaluări a stării pacientului.

Poate fi util ca pacientul să fie informat, la inițierea tratamentului, asupra faptului că acesta va avea o durată limitată și să i se explice cum vor fi scăzute treptat dozele.

Atenționări

Insuficiență respiratorie

Se recomandă prudență atunci când se prescrie zolpidem la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică, deoarece s-a demonstrat că benzodiazepinele afectează funcția respiratorie (vezi pct. 4.8).

Risc la administrarea concomitentă cu opioide

Administrarea concomitentă a zolpidemului și a opioidelor poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a zolpidemului cu opioide ar trebui rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia o decizie de prescriere a zolpidemului concomitent cu opioidele, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi de asemenea recomandarea generală privind doza în secțiunea 4.2).

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent informarea pacienților și a persoanelor care îi îngrijesc (acolo unde este cazul), în vederea cunoașterii acestor simptome (vezi pct. 4.5).

Precauții

Psihoză

Hipnoticele precum zolpidemul nu sunt recomandate pentru tratamentul primar al psihozelor.

Amnezie

Benzodiazepinele și medicamentele de tip benzodiazepinic pot induce amnezie anterogradă. Aceasta intervine cel mai adesea la câteva ore după administrarea medicamentului. Pentru a diminua riscul, pacienții trebuie să se asigure că pot dormi fără întrerupere timp de 8 ore (vezi pct. 4.8).

Depresie

Benzodiazepinele și medicamentele cu acțiune farmacologică asemănătoare benzodiazepinelor nu trebuie utilizate fără tratament adecvat al depresiei sau al anxietății asociate cu depresia (suicidul poate fi precipitat la acești pacienți). Zolpidem trebuie administrat cu precauție la pacienții care manifestă simptome de depresie. Tendințele suicidare pot fi prezente. Din cauza posibilității supradozajului voluntar, acestor pacienți trebuie să li se furnizeze cantitatea cea mai mică de medicament posibilă. Depresia preexistentă poate fi nemască în timpul utilizării zolpidem. Deoarece insomnia poate fi un simptom de depresie, pacientul trebuie re-evaluat dacă insomnia persistă.

Gânduri suicidare/tentative de suicid/suicid și depresie

Mai multe studii epidemiologice arată o incidență crescută a gândurilor suicidare, tentativelor de suicid și suicid la pacienții cu sau fără depresie, tratați cu benzodiazepine sau alte hipnotice, inclusiv zolpidem. Cu toate acestea, nu a putut fi demonstrată o relație de cauzalitate.

Utilizarea la pacienții cu antecedente de abuz de medicamente sau de alcool: benzodiazepinele și medicamentele de tip benzodiazepinic trebuie utilizate cu extremă precauție la pacienții cu antecedente de consum abuziv de alcool sau medicamente. Acești pacienți trebuie atenți supravegheați în timpul tratamentului cu tartrat de zolpidem, deoarece, în cazul lor, există riscul dezvoltării toleranței și dependenței.

Afectare psihomotorie în ziua următoare administrării medicamentului

Ca și în cazul altor sedative/hipnotice, zolpidemul are efecte deprimante asupra SNC. Riscul afectării psihomotorii în ziua următoare administrării medicamentului, inclusiv a capacității de a conduce vehicule, este crescut dacă:

- zolpidemul este administrat cu mai puțin de 8 ore înainte de efectuarea unor activități care necesită vigilență (vezi pct. 4.7);
- se administrează o doză mai mare decât cea recomandată;
- zolpidemul este administrat concomitent cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC, alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a zolpidemului, alcool etilic sau substanțe ilicite (vezi pct. 4.5).

Zolpidemul trebuie administrat în priză unică, imediat înainte de culcare, iar administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiași nopți.

Reacții psihice și „paradoxe”

În cazul utilizării benzodiazepinelor și a medicamentelor de tip benzodiazepinic este cunoscut faptul că pot să apară reacții cum sunt neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, accentuare a insomniei, delir și alte reacții adverse asupra comportamentului. La apariția acestora, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Apariția acestor reacții este mai probabilă la vârstnici.

Somnambulism și comportamente asociate

La pacienții care au utilizat zolpidem au fost raportate cazuri de mers în somn și alte comportamente asociate, cum ar fi „condusul de vehicule în somn”, pregătirea și consumarea alimentelor, efectuarea de convorbiri telefonice sau activitate sexuală, în timp ce aceștia nu erau pe deplin conștienți, cu amnezie asupra evenimentului. Acest comportament poate apărea după prima doză sau dozele ulterioare de zolpidem. Consumul de alcool etilic și utilizarea altor substanțe cu efect deprimant asupra SNC concomitent cu administrarea de zolpidem pare să crească riscul apariției unor asemenea comportamente, la fel ca și utilizarea zolpidem la doze mai mari decât doza maximă recomandată. Tratamentul cu zolpidem trebuie întrerupt imediat dacă pacientul prezintă un comportament complex în timpul somnului (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8), din cauza riscurilor pentru pacient și pentru alții.

Toleranță

În urma utilizării repetate timp de câteva săptămâni poate apărea o anumită scădere a eficacității efectelor hipnotice ale benzodiazepinelor cu timp scurt de acțiune și ale medicamentelor de tip benzodiazepinic.

Dependență

Utilizarea zolpidemului poate duce la abuz și/sau dependență fizică sau psihologică. Riscul dependenței poate crește odată cu doza și durata tratamentului. Riscul de abuz și dependență este, de asemenea, mai mare la pacienții cu antecedente de boli psihice și/sau abuz de alcool etilic sau alte substanțe. Zolpidem trebuie utilizat cu cea mai mare precauție la pacienții cu istoric de abuz de alcool sau alte substanțe.

Acești pacienți trebuie să fie sub o supraveghere atentă când sunt tratați cu medicamente hipnotice. De asemenea, dependența poate să apară la doze terapeutice și/sau la subiecți care nu prezintă un factor de risc individualizat. Odată instalată dependența fizică, întreruperea bruscă a tratamentului este însoțită de simptome de întrerupere. Acestea pot consta în cefalee sau dureri musculare, anxietate marcată și tensiune psihică, neliniște, confuzie, iritabilitate și insomnie. În cazurile severe pot să apară următoarele simptome: tulburări de percepție a realității, tulburări de depersonalizare, hiperacuzie, amorțeli și furnicături la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic, halucinații, delir și convulsii epileptice.

Insomnie de rebound

La întreruperea tratamentului cu un medicament hipnotic poate apărea un sindrom tranzitoriu, în care simptomele care au justificat instituirea tratamentului cu o benzodiazepină sau cu un medicament de tip benzodiazepinic revin în formă accentuată. Acesta poate fi însoțit de alte reacții, incluzând schimbări de dispoziție, anxietate și neliniște.

Este important ca pacienții să fie conștienți de posibilitatea apariției unui fenomen de rebound, prin aceasta minimizând starea de anxietate care ar putea apărea la oprirea tratamentului cu acest medicament. Există date care indică faptul că, în cazul benzodiazepinelor și al medicamentelor de tip benzodiazepinic cu durată scurtă de acțiune, sindromul de întrerupere poate deveni manifest în intervalul dintre administrarea dozelor, în special atunci când se administrează doze mari.

Deoarece apariția simptomelor sindromului de întrerupere /fenomenelor de rebound este mai probabilă după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă reducerea treptată a dozei.

Accidentări severe

Datorită proprietăților farmacologice, zolpidem poate determina somnolență și un nivel scăzut de conștiență, fapt ce poate duce la căderi și, în consecință, la accidentări severe (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici sau pacienții cu stare generală alterată trebuie tratați cu doze mai mici: vezi dozele recomandate (pct. 4.2).

Din cauza efectului miorelaxant și sedativ există un risc de căderi și ca urmare, de rănire, în special la pacienții vârstnici, în momentul ridicării din pat în timpul nopții.

Deși nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă precauție în cazul administrării la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct.5.2).

Benzodiazepinele și medicamentele de tipul benzodiazepinelor nu sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece pot precipita apariția encefalopatiei.

Pacienții cu sindrom de interval QT prelungit

Ca o măsură de precauție, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu zolpidem trebuie atent evaluat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit.

Deoarece un studiu efectuat *in vitro* cu privire la electrofiziologia cardiacă a arătat că zolpidem poate provoca prelungirea intervalului QT, nu pot fi excluse posibile consecințe la pacienții cu sindrom de interval QT prelungit.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic 'nu conține sodiu'.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție când sunt utilizate concomitent alte medicamente psihoactive.

Administrarea concomitentă cu miorelaxante poate potența efectul de relaxare musculară, în special la pacienții vârstnici și în cazul utilizării dozelor mai mari (risc de cădere!) (vezi pct. 4.4).

Alcool etilic

Zolpidem nu trebuie administrat concomitent cu alcoolul. Efectul sedativ poate fi amplificat când acest medicament este utilizat în asocieră cu alcoolul. Acesta afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Asociere cu medicamente cu efect deprimant asupra SNC

Creșterea efectului deprimant central poate să apară în cazul utilizării concomitente cu antipsihotice (neuroleptice), hipnotice, anxiolitice/sedative, medicamente antidepresive, analgezice narcotice, medicamente antiepileptice, anestezice și antihistaminice sedative. Prin urmare, administrarea concomitentă a zolpidemului cu aceste medicamente poate accentua somnolența și afectarea psihomotorie din ziua următoare administrării, inclusiv afectarea capacității de a conduce vehicule (vezi pct. 4.4 și 4.7).

La pacienții tratați cu zolpidem concomitent cu medicamente antidepresive, inclusiv bupropionă, dezipramină, fluoxetină, sertralină și venlafaxină, au fost raportate, de asemenea, cazuri izolate de halucinații vizuale.

Administrarea în asociere cu fluvoxamină poate crește concentrația plasmatică a zolpidemului; nu este recomandată utilizarea concomitentă.

Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea de zolpidem în asociere cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC (vezi pct. 4.8 și 5.1).

De asemenea, în cazul administrării concomitente cu analgezice narcotice, poate apărea accentuarea stării de euforie, ducând la o sporire a gradului de dependență psihologică.

Opiode

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau a medicamentelor înrudite, cum este zolpidem cu opioidele crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata de utilizare concomitentă (vezi pct.4.4).

Inhibitori și inductori ai CYP450

Zolpidemul este metabolizat prin intermediul unor enzime ale citocromului P450. Enzima principală este CYP3A4, însă CYP1A2 este, de asemenea, implicată. Substanțele care inhibă citocromul P450 pot crește concentrația plasmatică și pot spori efectul zolpidemului.

Rifampicina induce metabolizarea tartratului de zolpidem, rezultând o scădere a concentrației plasmatice maxime cu aproximativ 60% și, posibil, o scădere a eficacității. De asemenea, sunt de așteptat efecte similare și în cazul utilizării altor inductoare puternice ale enzimelor citocromului P450 cum sunt carbamazepina, fenitoina și sunătoarea - administrarea concomitentă nu este recomandată.

A fost observată o reacție farmacocinetică între sunătoarea și zolpidem. În cazul administrării zolpidemului concomitent cu sunătoarea, C_{max} și ASC au scăzut (cu 33,7 și, respectiv, 30%), comparativ cu administrarea zolpidemului în monoterapie. Asocierea cu sunătoarea poate scădea concentrațiile plasmatice ale zolpidemului; de aceea, nu se recomandă utilizarea concomitentă.

Pot să apară interacțiuni cu sucul de grepfrut (inhibitor al enzimelor citocromului P450).

Substanțele care inhibă enzimele hepatice (în special CYP3A4) pot crește concentrațiile plasmatice și pot amplifica acțiunea zolpidemului. Administrarea concomitentă cu ciprofloxacina poate crește concentrația plasmatică a zolpidemului; nu este recomandată utilizarea concomitentă.

Administrarea concomitentă de zolpidem și ketoconazol (200 mg de două ori pe zi), inhibitor potent al CYP3A4, a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al zolpidemului, a crescut ASC totală și a redus clearance-ul aparent după administrare orală, comparativ cu administrarea de zolpidem plus placebo. În timpul administrării concomitente cu ketoconazol, ASC totală a crescut cu 83%, comparativ cu zolpidem administrat în monoterapie.

Nu este necesară ajustarea dozei de zolpidem, dar pacientul trebuie informat că utilizarea concomitentă de zolpidem cu ketoconazol poate crește efectul sedativ.

Cu toate acestea, atunci când zolpidem a fost administrat concomitent cu itraconazol (un inhibitor al CYP3A4), farmacocinetica și farmacodinamica acestuia nu au fost modificate semnificativ. Relevanța clinică a acestor rezultate este necunoscută.

Altele: când tartratul de zolpidem a fost administrat concomitent cu haloperidol, clorpromazină, itraconazol, digoxin, ranitidină, nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu este recomandată administrarea zolpidemului în timpul sarcinii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe asupra funcției de reproducere.

Zolpidem traversează placentă.

Dacă zolpidem este prescris unei femei aflată la vârsta fertilă, aceasta trebuie atenționată să se adreseze medicului curant în momentul în care intenționează să rămână gravidă sau presupune că este gravidă, pentru a primi recomandări în ceea ce privește întreruperea tratamentului.

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1000 de rezultate obținute din sarcini), provenite din studii de cohortă, nu s-a evidențiat apariția malformațiilor după expunerea la benzodiazepine sau substanțe asemănătoare benzodiazepinelor în timpul primului trimestru de sarcină. Cu toate acestea, în anumite studii caz-control s-a raportat o creștere a incidenței cheilopalatoschizisului, asociată cu utilizarea benzodiazepinelor în timpul sarcinii.

După administrarea benzodiazepinelor în timpul celui de al doilea și/sau celui de al treilea trimestru de sarcină, au fost descrise cazuri de scădere a mișcărilor fetale și variabilitate a frecvenței cardiace fetale.

Administrarea zolpidemului în timpul sarcinii avansate sau în timpul travaliului, a fost asociată cu apariția de efecte asupra nou-născutului, cum sunt hipotermia, hipotonia (sindromul sugarului flasc), dificultăți de alimentație și deprimare respiratorie, ca urmare a acțiunii farmacologice a medicamentului. Au fost raportate cazuri de deprimare respiratorie neonatală severă.

Nou-născuții ale căror mame au fost tratate cronic cu benzodiazepine sau medicamente de tip benzodiazepinic în ultima perioadă a sarcinii pot dezvolta simptome de întrerupere în perioada postnatală, ca rezultat al dependenței fizice. Se recomandă monitorizarea adecvată a nou-născutului în perioada post-natală.

Alăptarea

Zolpidemul se excretă în laptele matern în cantități mici. De aceea, zolpidemul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La șobolan, administrarea orală de doze de zolpidem de 4, 20, și 100 mg/kg, care determină expuneri de aproximativ 5, 24 și, respectiv 120 ori mai mari decât expunerea determinată de doza maximă recomandată la om (DMRO), calculată în funcție de mg/m², înainte de și în timpul împerecherii, utilizarea fiind continuată la femele până în ziua 25 postpartum, a determinat apariția de cicluri estrogenice neregulate și intervale precoitale prelungite, dar nu a produs o scădere a fertilității. Nu au fost observate efecte asupra altor parametrii de fertilitate. Doza la care nu s-au observat reacții adverse a fost de 20 mg/kg și zi (aproximativ de 24 de ori DMRO calculată în funcție de mg/m²).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Edluar are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizate că, similar altor medicamente hipnotice, există un risc posibil de somnolență, prelungire a timpului de reacție, amețeală, obnubilare, vedere încețoșată/diplopie și diminuare a stării de vigilență, precum și de afectare a capacității de a conduce vehicule în dimineața următoare administrării tratamentului (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce la minimum acest risc, se recomandă o perioadă de odihnă de cel puțin 8 ore în intervalul dintre administrarea zolpidemului și conducerea de vehicule, folosirea de utilaje și efectuarea de activități la înălțime.

La administrarea zolpidemului în monoterapie, în doze terapeutice, a fost afectată capacitatea de a conduce vehicule și au apărut comportamente precum „șofat în timpul somnului”.

În plus, administrarea zolpidemului în asocieră cu alcool sau concomitent cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC crește riscul de apariție a unor astfel de comportamente (vezi pct. 4.4 și 4.5). Pacienții trebuie avertizați să nu utilizeze alcool sau alte substanțe psihoactive în timpul tratamentului cu zolpidem.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate în tabelul de mai jos, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Există dovezi privind legătura dintre doză și reacțiile adverse asociate cu utilizarea de zolpidem, în special în ceea ce privește anumite efecte la nivelul SNC. Teoretic, acestea ar trebui să fie mai reduse dacă zolpidemul este administrat imediat înainte de culcare. Reacțiile adverse se produc cel mai frecvent la pacienții vârstnici.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență				
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului respirator inferior				
Tulburări ale sistemului imunitar					Angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție		Pierdere a apetitului alimentar			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență				
	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
Tulburări psihice	Halucinații, agitație, coșmaruri, emoții diminuate, depresie (vezi pct. 4.4)	Stare confuzională, iritabilitate, neliniște, agresivitate, somnambulism (vezi pct. 4.4, “Somnambulism și comportamente asociate”), comportamente complexe în timpul somnului, dispoziție euforică	Tulburare a libidoului		Iluzii, furie, psihoze, comportament anormal, dependență (după întreruperea tratamentului pot apărea simptome ale sindromului de întrerupere sau fenomene de rebound), delir (vezi pct. 4.4). În majoritate, aceste reacții adverse psihice sunt corelate cu reacțiile paradoxale.
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, cefalee, amețeli, insomnie agravată, tulburări cognitive cum sunt: amnezie anterogradă (efectele amneziei pot fi asociate cu comportament inadecvat), somnolență apărută în timpul zilei următoare	Ataxie, parestezie, tremor, scăderea vigilenței, tulburări de vorbire	Scădere a gradului de conștiență		
Tulburări oculare	Diplopie	Vedere încețoșată	Afectare a vederii		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență				
	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Foarte rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
Tulburări ale urechii și labirintului	Vertij				
Tulburări respiratorii, toracice sau mediastinale				Deprimare respiratorie (vezi pct.4.4)	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale				
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	Afectare hepatocelulară, colestatică sau afectare hepatică mixtă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții la nivel cutanat	Erupții cutanate tranzitorii, prurit, hiperhidroză	Urticarie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul spatelui	Slăbiciune musculară, artralgie, mialgie, spasme musculare, dureri la nivelul gâtului			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate		Reacții paradoxale, tulburări ale mersului, căderi (predominant la pacienții vârstnici și atunci când zolpidemul nu a fost administrat conform recomandărilor		Toleranță la medicament

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență				
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
			de prescriere) (vezi pct. 4.4).		

Amnezie

Amnezia anterogradă se poate produce în timpul administrării tratamentului, riscul crescând la doze mai mari. Pentru a scădea riscul de apariție a acesteia, pacienții trebuie să se asigure că vor putea să doarmă timp de 8 ore neîntrerupte. Efectele amneziei pot fi asociate cu un comportament inadecvat (vezi pct. 4.4.).

Depresie

Depresia preexistentă poate deveni manifestă în timpul utilizării de benzodiazepine sau substanțe înrudite cu benzodiazepinele (vezi pct. 4.4.).

Reacții psihice și “paradoxe”

Se pot produce reacții cum sunt neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coșmaruri, insomnie agravată, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte reacții adverse de tip comportamental atunci când sunt utilizate benzodiazepine sau substanțe înrudite cu benzodiazepinele. Aceste reacții sunt cel mai probabil să se producă la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4.).

Dependență

Utilizarea (chiar la doze terapeutice) poate duce la dependență fizică: întreruperea tratamentului poate duce la sindrom de întrerupere sau fenomen de rebound (vezi pct. 4.4.).

Dependența psihică se poate produce. Abuzul a fost raportat la cei cu antecedente de abuz de medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

În cadrul raportărilor de supradozaj cu zolpidem ca medicament administrat în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe deprimante ale SNC (incluzând alcoolul), au fost raportate afectarea stării de conștiență de la somnolență până la comă și efecte letale.

Pacienții s-au recuperat complet după utilizarea unor doze de până la 400 mg zolpidem, de 40 de ori mai mari decât doza recomandată.

Abordare terapeutică

Trebuie instituite măsuri generale simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Când este adecvat, trebuie efectuat imediat lavaj gastric. Dacă este necesar, se administrează lichide intravenos. Dacă golirea stomacului nu aduce niciun beneficiu, trebuie administrat cărbune activat, pentru scăderea absorbției. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției respiratorii și cardiace în secția de terapie intensivă. Administrarea medicamentelor sedative trebuie evitată, chiar și în cazul apariției excitației.

Atunci când sunt observate simptome grave, trebuie luată în considerare administrarea de flumazenil. Administrarea de flumazenil poate contribui la apariția de simptome neurologice (convulsii). Trebuie avută în vedere monitorizarea funcțiilor respiratorii sau cardiovasculare.

În abordarea terapeutică a supradozajului cu orice medicament, trebuie avută în vedere posibilitatea unei intoxicații polimedimentoase.

Din cauza volumului de distribuție mare și legării de proteinele plasmatică ale zolpidemului, hemodializa și forțarea diurezei nu reprezintă măsuri eficiente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipnotice și sedative, medicamente înrudite cu benzodiazepinele
codul ATC: N05CF02

Zolpidem este o imidazopiridină, care se leagă preferențial de subtipul receptorului omega-1, care corespunde receptorilor GABA-A ce conțin subunitatea alfa-1.

Benzodiazepinele se leagă neselectiv de toți cei trei receptori omega, dar zolpidemul se leagă preferențial de receptorul omega-1. Modularea canalului anionic al clorurului prin intermediul acestui receptor duce la efectele sedative specifice ale zolpidemului. La animale, legarea selectivă a zolpidemului de receptorii omega-1 poate explica absența miorelaxării și a efectelor anticonvulsivante la doze de zolpidem cu efect hipnotic. Acest efect apare în mod normal cu benzodiazepinele care nu se leagă selectiv de receptorii omega-1. De asemenea, menținerea unui somn profund la oameni (stadiul III și IV – somn cu unde cerebrale lente) poate fi explicată tot de legarea selectivă a zolpidemului la receptorii omega-1.

În studiile experimentale s-a demonstrat că are efecte sedative în cazul utilizării de doze mai mici decât cele care au efecte anticonvulsivante, miorelaxante sau anxiolitice. Aceste efecte pot fi contracarate de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinei.

Zolpidemul s-a dovedit a fi eficace în tratamentul de scurtă durată al insomniei caracterizată prin dificultăți la adormire.

Studiile randomizate au arătat numai dovezi convingătoare cu privire la eficacitatea zolpidemului în doză de 10 mg.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, care nu a inclus vârstnici, efectuat la 462 de voluntari sănătoși, cu insomnie tranzitorie, administrarea de zolpidem în doză de 10 mg a scăzut timpul mediu de adormire cu 10 minute, comparativ cu placebo, în timp ce în cazul administrării de zolpidem în doză de 5 mg, această scădere a fost de 3 minute.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, care nu a inclus vârstnici, efectuat la 114 pacienți cu insomnie cronică, administrarea de zolpidem în doză de 10 mg a scăzut timpul mediu de adormire cu 30 de minute, comparativ cu placebo, în timp ce în cazul administrării de zolpidem în doză de 5 mg, această scădere a fost de 15 minute.

La anumiți pacienți, poate fi eficace doza mai mică, de 5 mg.

La nivel global, administrarea de comprimate sublinguale de zolpidem, la doze de 10 mg, a scurtat latența de trecere la somnul de durată cu aproximativ 10 minute, comparativ cu comprimatele standard conținând zolpidem 10 mg.

De asemenea, zolpidemul are ca efect menținerea somnului. Nu s-au constatat diferențe între parametrii de menținere a somnului (trezire după adormire și durata totală a somnului) între comprimatele standard cu administrare orală și comprimatele sublinguale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea zolpidemului nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Un studiu randomizat, placebo controlat, care a inclus 201 de copii și adolescenți, cu vârsta între 6 și 17 ani, diagnosticați cu insomnie asociată cu tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție ADHD nu a demonstrat eficacitatea utilizării dozei de zolpidem de 0,25 mg/kg și zi (maxim 10 mg/zi) comparativ cu placebo. Tulburările sistemului nervos și tulburările psihice au reprezentat cele mai frecvente evenimente adverse induse de tratamentul cu zolpidem, comparativ cu administrarea de placebo, și au inclus amețeli (23,5% comparativ cu 1,5%), cefalee (12,5% comparativ cu 9,2%) și halucinații (7,4% comparativ cu 0%) (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Zolpidemul are atât o absorbție rapidă cât și o instalare rapidă a efectului hipnotic. Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 70%. În intervalul dozelor terapeutice, zolpidemul prezintă o cinetică liniară. Concentrațiile plasmatice terapeutice sunt cuprinse între 80 și 200 ng/ml. În cazul administrării de Edluar comprimate sublinguale concentrația plasmatică maximă este atinsă între 0,25 și 3,5 ore după utilizare. Timpul median până la atingerea C_{max} a fost similar în comparație cu comprimatele standard. Totuși, concentrațiile plasmatice evaluate la 5-15 minute după administrare au fost mai mari în cazul utilizării de Edluar comprimate sublinguale.

Atunci când Edluar a fost administrat după un prânz bogat în grăsimi, ASC medie și C_{max} au scăzut cu 12% și respectiv 34%, în timp ce t_{max} median a fost prelungit de la 1,0 la 1,75 ore. Timpul de înjumătățire a rămas neschimbat. (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La adulți, volumul de distribuție este de 0,54 l/kg, iar la vârstnici scade la 0,34 l/kg.

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 92%. La nivelul primului pasaj hepatic se metabolizează în proporție de aproximativ 35%. S-a demonstrat că administrarea de doze repetate nu modifică legarea de proteine, ceea ce indică lipsa competiției pentru situsurile de legare dintre tartratul de zolpidem și metaboliții săi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este scurt. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare median după administrarea de tartrat de zolpidem a fost de 2,85 ore (5 mg) și 2,65 ore (10 mg). Durata de acțiune a zolpidemului este de până la 6 ore.

Toți metaboliții sunt inactivi din punct de vedere farmacologic și sunt eliminați în urină (56%) și în materiile fecale (37%).

Studiile clinice au demonstrat faptul că tartratul de zolpidem nu este eliminat prin dializă.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență renală, incluzând pacienții care efectuează ședințe de dializă, s-a observat o scădere moderată a clearance-ului. Ceilalți parametrii farmacocinetici rămân nemodificați.

La pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică, biodisponibilitatea zolpidemului este crescută. Clearance-ul este scăzut și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit (aproximativ 10 ore).

Deoarece la vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică concentrația plasmatică a zolpidemului este mai mare decât în mod normal, poate fi necesară ajustarea dozei pentru aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.3).

La pacienții cu ciroză hepatică a fost observată o creștere de 5 ori a ASC și prelungirea de 3 ori a timpului de înjumătățire plasmatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele preclinice au fost observate doar la doze care determină expuneri mult mai mari decât expunerea determinată de dozele maxime recomandate la om și, ca urmare, au semnificație clinică redusă.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină silicifiată (mixtură de celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Zaharină sodică

Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din aluminiu/aluminiu care conțin 10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 și 150 comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10615/2018/01-08
10616/2018/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024