

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zadobra 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține: zolpidem tartrat 10 mg, echivalent cu zolpidem 8,038 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 47,55 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, biconvex de culoare albă, cu o linie de divizare pe una dintre fețe.  
Linia de divizare are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Zolpidem este indicat pentru tratamentul de scurtă durată al insomniei **la adulți**, în situații în care insomnia este debilitantă sau provoacă suferință severă pacientului.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putință. În general, aceasta variază de la câteva zile până la două săptămâni, cu un maxim de patru săptămâni, incluzând și perioada de reducere treptată a dozelor.

Reducerea treptată a dozelor trebuie adaptată în mod individual, pentru fiecare pacient în parte.

În anumite cazuri, poate fi necesară extinderea tratamentului peste perioada maximă; în această situație, această măsură nu trebuie luată fără reevaluarea stării generale a pacientului.

#### 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.

#### Vârstnici:

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

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, la care medicamentul nu este eliminat la fel de rapid ca la subiecții sănătoși, este recomandată administrarea unei doze de 5 mg. Această doză trebuie crescută la 10 mg numai în cazul în care răspunsul clinic este inadecvat și medicamentul este bine tolerat.

Doza totală zilnică de zolpidem tartrat nu trebuie să depășească 10 mg, la niciun pacient. Zolpidem nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât poate contribui la encefalopatie (vezi pct 4.3).

### Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea zolpidem 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 prin placebo sunt descrise la pct. 5.1.

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Medicamentul trebuie administrat cu o cantitate suficientă de lichid, chiar înainte de culcare.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- Miastenia gravis
- Deprimare respiratorie severă
- Apnee obstructivă în somn
- Insuficiență hepatică severă
- Din lipsa datelor de eficacitate, zolpidem nu va fi prescris pentru copii și adolescenți sau pacienți cu tulburări psihotice

### **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, care trebuie evaluată.

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.

#### Afectare psihomotorie în ziua următoare administrării medicamentului

Ca și alte medicamente sedativ-hipnotice, tartratul de zolpidem 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 în asociere cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC, alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a zolpidemului, alcool 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.

#### 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 benzodiazepinelor sau a medicamentelor de tip benzodiazepinic poate duce la instalarea dependenței fizice și psihologice de aceste medicamente. Riscul de instalare a dependenței crește în funcție de doză și de durata tratamentului și este mai mare la pacienții cu antecedente de tulburări psihice și/sau abuz de alcool sau medicamente.

Acești pacienți trebuie să fie sub strictă supraveghere atunci când li se administrează medicamente hipnotice.

Odată instalată dependența fizică, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj. Acestea pot fi: cefalee și mialgii, anxietate extremă și tensiune, neliniște, confuzie și iritabilitate. În cazuri severe pot apărea următoarele simptome: alterare a percepției realității, depersonalizare, hiperacuzie, senzație de amorțeală și furnicături ale extremităților, hipersensibilitate la lumină, la zgomot și la contactul fizic, halucinații sau crize 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, fenomenul de sevraj poate deveni manifest în intervalul dintre administrarea dozelor, în special atunci când se administrează doze mari.

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

### 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).

### 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, somnambulism, comportament inadecvat, accentuare a insomniei și alte reacții adverse comportamentale. La apariția acestora, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Apariția acestor reacții este mai probabilă la vârstnici.

### Somnambulism și comportamente asociate

La pacienți care au utilizat zolpidem au fost raportate cazuri de mers în somn și alte comportamente asociate, cum sunt conducerea 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. Consumul de alcool și utilizarea altor substanțe cu efect deprimant asupra SNC concomitent cu administrarea de zolpidem pare să crească riscul apariției unor asemenea comportamente, ca și utilizarea zolpidem la doze mai mari decât doza maximă recomandată. La pacienții care raportează asemenea comportamente trebuie luată în considerare în mod serios încetarea tratamentului cu zolpidem **(de exemplu conducerea de vehicule în somn), datorită riscului pentru pacient și pentru alții** (vezi pct. 4.5 și 4.8).

### Leziuni severe

Din cauza proprietăților sale farmacologice, zolpidem poate cauza somnolență și scăderea nivelului de conștiință, lucru care poate duce la căderi și, prin urmare, la leziuni severe.

### 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, în special la pacienții vârstnici, există un risc de cădere în momentul ridicării din pat în timpul nopții și, ca urmare, de fractură de șold.

### Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2)

Deși nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă precauție în cazul administrării la pacienții cu insuficiență renală.

### Pacienți cu insuficiență respiratorie cronică

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul prescrierii tartratului de zolpidem, deoarece benzodiazepinele au un efect demonstrat de deprimare a centrului respirator. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că anxietatea sau agitația pot reprezenta semne ale insuficienței respiratorii decompensate.

### Pacienți cu insuficiență hepatică severă

Benzodiazepinele și medicamentele de tipul benzodiazepinelor nu sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece pot precipita apariția encefalopatiei (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

### Utilizarea la pacienții cu afecțiuni psihotice

Benzodiazepinele și medicamentele de tipul benzodiazepinelor nu sunt recomandate pentru tratamentul de primă intenție.

### Utilizarea în depresie

Ca și în cazul altor medicamente sedativ-hipnotice, tartratul de zolpidem trebuie administrat cu precauție la pacienții care manifestă simptome de depresie. Pot să apară tentative de suicid. Din cauza posibilității de supradozaj voluntar, acestor pacienți trebuie să li se furnizeze cea mai mică cantitate de medicament posibilă. Depresia preexistentă poate fi demascată pe parcursul utilizării de tartrat de zolpidem. Având în vedere că insomnia poate fi un simptom al depresiei, pacientul trebuie reevaluat în cazul în care insomnia persistă.

Informațiile generale referitoare la efectele observate în urma administrării de benzodiazepine și alte medicamente hipnotice care trebuie luate în considerare de medicul prescriptor sunt descrise mai jos.

### Risc provenit din utilizarea concomitentă a opioidelor:

Utilizarea concomitentă a zolpidemului și a opioidelor poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, cum este zolpidem, cu opioide trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament.

În cazul în care se ia decizia de a se prescrie zolpidem concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât de scurtă posibil (vezi și recomandările generale privind dozele la pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor și simptomelor de depresie respiratorie și sedare. În această privință, este foarte recomandat ca pacienții să fie informați și ca persoanele din mediul lor să aibă cunoștință despre aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### 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 atent supravegheați în timpul tratamentului cu tartrat de zolpidem, **șau orice alt hipnotic**, deoarece, în cazul lor, există riscul dezvoltării toleranței și dependenței psihologice.

**Acest medicament conține lactoză.** Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă cu alcoolul nu este recomandată. Efectul sedativ poate fi sporit atunci când medicamentul este utilizat în combinație cu alcoolul. Acest lucru afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

A se lua în considerare

#### Asociere cu medicamente cu efect deprimant asupra SNC

Creșterea efectului deprimant central poate să apară în cazul utilizării concomitente cu medicamente antipsihotice (neuroleptice), hipnotice, anxiolitice/sedative, antidepresive, analgezice opioide, 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 în asociere 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.

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

#### Opioide:

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, cum este zolpidem, împreună cu opioide, crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant cumulat asupra SNC. Dozele și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

#### Inhibitori și inductori ai CYP450

Compușii care inhibă anumite enzime hepatice (în special citocromul P450) pot amplifica activitatea benzodiazepinelor și medicamentelor asemănătoare benzodiazepinelor.

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

Tartratul de zolpidem este metabolizat prin intermediul unor enzime ale citocromului P450. Enzima principală este CYP3A4. Substanțele care inhibă enzimele hepatice, în special CYP3A4 (de exemplu antimicoticele azolice, antibioticele macrolide și sucul de grapefruit) pot crește concentrațiile plasmatică și amplifică acțiunea tartratului de zolpidem. Efectul farmacodinamic al tartratului de zolpidem este diminuat la administrarea concomitentă cu un inductor al CYP3A4, cum sunt rifampicina și sunătoarea. Rifampicina induce metabolizarea tartratului de zolpidem, rezultând o scădere a concentrațiilor plasmatică maxime cu aproximativ 60% și, posibil, o scădere a eficacității. Sunt de așteptat efecte similare și în cazul utilizării altor inductori puternici ai enzimelor citocromului P450 (de exemplu carbamazepina și fenitoina). S-a evidențiat că sunătoarea prezintă o interacțiune farmacocinetică cu

zolpidemul. Valorile medii ale  $C_{max}$  și ASC au fost scăzute (cu 33,7% și respectiv 33,0% mai mici) pentru zolpidem administrat în asociere cu sunătoare, comparativ cu zolpidem administrat în monoterapie. Administrarea concomitentă cu sunătoare poate diminua concentrațiile sangvine de zolpidem, nefiind recomandată utilizarea concomitentă.

Totuși, atunci când tartratul de zolpidem este administrat concomitent cu itraconazol (un inhibitor al CYP3A4), efectele farmacocinetice și farmacodinamice nu diferă în mod semnificativ. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Administrarea concomitentă a tartratului de zolpidem cu ketoconazol (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor potent al CYP3A4, a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, a crescut valoarea totală a ASC și a scăzut clearance-ul oral aparent pentru tartratul de zolpidem, comparativ cu administrarea concomitentă de tartrat de zolpidem și placebo. Valoarea totală a ASC pentru tartratul de zolpidem a prezentat o creștere modestă în cazul administrării concomitente cu ketoconazolul, factorul de creștere fiind de 1,83, comparativ cu administrarea de tartrat de zolpidem în monoterapie. Nu se consideră necesară ajustarea de rutină a dozei de tartrat de zolpidem, dar pacienții trebuie să fie avertizați asupra faptului că efectele sedative ar putea fi sporite în cazul utilizării concomitente a tartratului de zolpidem cu ketoconazol.

Având în vedere faptul că CYP3A4 joacă un rol important în metabolizarea tartratului de zolpidem, trebuie luate în considerare posibilele interacțiuni cu medicamente care reprezintă substraturi sau inductori ai CYP3A4.

#### Alte medicamente

În cazul administrării concomitente a tartratului de zolpidem cu warfarină, digoxină, ranitidină nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date suficiente pentru a permite evaluarea siguranței administrării tartratului de zolpidem în timpul sarcinii.

La om, siguranța administrării în timpul sarcinii nu a fost stabilită deși studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene sau embriotoxice.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor, tartratul de zolpidem trebuie evitat în cursul sarcinii, în special în primul trimestru.

Dacă medicamentul 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.

Dacă, din motive medicale stringente, tartratul de zolpidem este administrat în ultima perioadă a sarcinii sau în timpul travaliului, din cauza acțiunii farmacologice a acestui medicament, pot fi așteptate efecte asupra nou-născutului cum sunt hipotermia, hipotonia și deprimarea respiratorie moderată. Au fost raportate cazuri severe de depresie respiratorie neonatală la utilizarea tartratului de zolpidem în asociere cu alte medicamente deprimante ale SNC, la finalul sarcinii.

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 sevraj în perioada postnatală, ca rezultat al dependenței fizice.

### Alăptarea

Tartratul de zolpidem se elimină în laptele matern în cantități minime. De aceea, tartratul de zolpidem nu trebuie utilizat în timpul alăptării, deoarece efectele asupra sugarului nu au fost studiate.

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

Zadobra 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, amețală, 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 asociere cu alcool sau 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 atunci când iau zolpidem.

#### 4.8 Reacții adverse

Pentru evaluarea reacțiilor adverse se folosesc următoarele convenții privind frecvența:

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 din datele disponibile).

Există dovezi în sprijinul faptului că există o incidență dependentă de doză a reacțiilor adverse asociate cu utilizarea tartratului de zolpidem, în special în cazul anumitor reacții la nivelul SNC și gastrointestinal.

Aceste reacții adverse par a fi în legătură cu sensibilitatea individuală a fiecărui pacient în parte și apar mai frecvent în prima oră după administrarea medicamentului, dacă pacientul nu merge la culcare sau nu adoarme imediat (vezi pct. 4.2). De asemenea, acestea apar mai frecvent la pacienții vârstnici.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Cu frecvență necunoscută: angioedem.

##### *Tulburări psihice*

Frecvente: halucinații, agitație, coșmaruri, depresie (vezi pct. 4.4);

Mai puțin frecvente: stare de confuzie, iritabilitate, neliniște, agresivitate, somnambulism (vezi pct. 4.4), stare de euforie;

Rare: tulburări ale libidoului.

Foarte rare: idei delirante, dependență (simptomele de sevraj sau efectele de rebound pot să apară după încetarea tratamentului);

Cu frecvență necunoscută: furie, psihoză, comportament anormal

Majoritatea acestor reacții adverse de natură psihică sunt legate de reacțiile paradoxale.

##### *Tulburări ale sistemului nervos:*

Frecvente: somnolență, cefalee, amețeli, insomnie exacerbată, tulburări cognitive cum sunt amnezie anterogradă, (efectele de tip amnezic pot fi asociate cu un comportament inadecvat)

Mai puțin frecvente: paretezii, tremor, tulburări de atenție, tulburări de vorbire;

Rare: reducere a nivelului de conștiență.

##### *Tulburări oculare*

Mai puțin frecvente: diplopie, vedere încețoșată;  
Foarte rare: tulburări vizuale.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Foarte rare: depresie respiratorie (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: diaree, greață, vărsături, durere abdominală.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Mai puțin frecvente: valori serice crescute ale enzimelor hepatice;

Rare: leziuni hepatocelulare, colestatice sau hepatice mixte (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: tulburări ale apetitului.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit, hiperhidroză;

Rare: urticarie.

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente: dorsialgie;

Mai puțin frecvente: mialgie, spasme musculare, slăbiciune musculară.

#### *Infecții și infestări:*

Frecvente: infecție de tract respirator superior, infecție de tract respirator inferior.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: fatigabilitate;

Rare: tulburări ale mersului, cădere (în special la pacienții vârstnici și în cazurile în care zolpidemul nu a fost administrat conform prescripției) (vezi pct. 4.4);

Cu frecvență necunoscută: toleranță la medicament.

#### 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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

În raportările de supradozaj cu tartrat de zolpidem utilizat în monoterapie sau împreună cu alți agenți deprimanți ai SNC (inclusiv alcool), afectarea stării de conștiință a variat de la somnolență până la comă ușoară și simptomatologie mai severă, fiind raportate inclusiv rezultate letale. În afară de tulburări de vedere, pot apărea și distonie, ataxie și reacții paradoxale (neliniște, halucinații).

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

### Tratament



Trebuie utilizate măsuri generale simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Când este adecvat, trebuie efectuat imediat lavaj gastric. Dacă este necesar, trebuie administrate intravenos lichide. Dacă golirea stomacului nu prezintă niciun beneficiu, trebuie administrat cărbune activat pentru a reduce absorbția. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcțiilor respiratorii și cardiovasculare. Administrarea medicamentelor sedative trebuie evitată, chiar și în cazul apariției excitației.

Atunci când sunt observate simptome grave, poate fi luată în considerare administrarea de flumazenil. S-a raportat că flumazenil are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 40 până la 80 minute. Pacienții trebuie păstrați sub atentă monitorizare din cauza acestei durate scurte de acțiune; este posibil să fie necesare doze ulterioare de flumazenil. Cu toate acestea, administrarea de flumazenil poate contribui la apariția simptomelor neurologice (convulsii).

În tratamentul supradozajului cu orice medicament, trebuie avută în vedere posibilitatea unei intoxicații polimedimentoase.

Din cauza volumului de distribuție mare și a proprietății tartratului de zolpidem de a se lega în proporție mare de proteinele plasmatică, hemodializa și diureza forțată nu reprezintă măsuri eficiente. Studiile privind hemodializa, efectuate la pacienții cu insuficiență renală tratați cu doze terapeutice, au demonstrat faptul că tartratul de zolpidem nu este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Tartratul de zolpidem este o imidazopirimidă care leagă preferențial subtipul receptorului omega-1 (cunoscut și sub numele de subtipul benzodiazepină-1), care corespunde receptorilor GABA-A ce conțin subunitatea alfa-1, în timp ce benzodiazepinele leagă neselectiv ambele subtipuri omega-1 și omega-2. Modularea canalului anionic al clorului prin intermediul acestui receptor duce la efecte sedative specifice, demonstrate de tartratul de zolpidem. Aceste efecte sunt inversate de antagonistul benzodiazepinei, flumazenil.

La animale: Legarea selectivă a tartratului de zolpidem la receptorii omega-1 poate explica absența implicată a efectelor miorelaxante și anticonvulsivante la doze hipnotice la animale, care în mod normal sunt manifestate de benzodiazepine, care nu sunt selective pentru situsurile omega-1.

La bărbați: tartratul de zolpidem diminuează perioada de latență a somnului și numărul de treziri și crește durata și calitatea somnului. Aceste efecte sunt asociate cu un profil EEG caracteristic, diferit de cel al benzodiazepinelor. În studii care au măsurat procentul de timp petrecut în fiecare stadiu al somnului, s-a evidențiat că tartratul de zolpidem păstrează în general stadiile somnului. La doza recomandată, tartratul de zolpidem nu are nicio influență asupra duratei paradoxale a somnului (REM). Conservarea somnului adânc (stadiile 3 și 4 – somn cu unde lente) poate fi explicată prin legarea receptorilor omega-1 selectivi de către tartratul de zolpidem. Toate efectele identificate ale tartratului de zolpidem sunt contracarate de antagonistul de benzodiazepină flumazenil.

Studiile randomizate au arătat numai dovezi convingătoare ale eficacității 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.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea zolpidem nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Un studiu clinic randomizat controlat prin placebo efectuat la 201 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani afectați de insomnie asociată cu tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție (THDA) nu a demonstrat eficacitatea zolpidem de 0,25 mg/kg/zi (cu un maxim de 10 mg/zi) comparativ cu placebo. Tulburările psihice și ale sistemului nervos au reprezentat cele mai frecvente reacții adverse asociate cu tratamentul cu zolpidem în comparație cu 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 și 4.3).

## **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 plasmatică terapeutice sunt cuprinse între 80 și 200 ng/ml. Concentrația plasmatică maximă este atinsă între 0,5 și 3 ore după administrare.

### *Distribuție*

La adulți, volumul de distribuție este de  $0,54 \pm 0,02$  l/kg, iar la persoanele foarte vârstnice scade la  $0,34 \pm 0,05$  l/kg.

Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de  $92,5\% \pm 0,1\%$ . 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 metabolizii săi.

### *Metabolizare*

Tartratul de zolpidem este metabolizat prin intermediul mai multor enzime hepatice ale citocromului P450, enzima principală fiind CYP3A4, cu contribuția CYP1A2. Dat fiind că CYP3A4 joacă un rol important în metabolizarea tartratului de zolpidem, trebuie luate în considerare posibilele interacțiuni cu medicamentele care sunt substraturi sau inductori ai CYP3A4.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este redus, cu o medie de 2,4 ore ( $\pm 0,2$  ore), iar durata de acțiune este de până la 6 ore.

Toți metabolizii 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 dializabil.

### *Grupe speciale de pacienți*

La pacienții cu insuficiență renală s-a observat o scădere moderată a clearance-ului (independent de o eventuală ședință de dializă). Ceilalți parametrii farmacocinetici rămân nemodificați.

Concentrațiile plasmatică la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență hepatică sunt crescute.

La pacienții vârstnici a fost observată o scădere a clearance-ului. La un grup de pacienți cu vârsta cuprinsă între 81 și 95 ani, concentrațiile plasmatică maxime au crescut cu aproximativ 80%, fără o modificare semnificativă a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

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**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Au fost observate retardul dezvoltării fetoșilor și efecte fetotoxice la șobolani și iepuri, numai în cazul administrării de doze care depășesc cu mult doza maximă la om. Nu a existat niciun indiciu privind potențialul teratogen.

#### Fertilitate:

În studii privind funcția de reproducere efectuate la șobolani, nu a existat un efect asupra fertilității masculilor sau femelelor în urma unei doze orale zilnice de 4 până la 100 mg/kg sau de peste 5 până la de 130 ori doza recomandată la om în mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Hipromeloză  
Stearat de magneziu  
Opadry alb Y-1-7000 – conține:  
Hipromeloză,  
Macrogol și  
Dioxid de titan (E 171).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC transparent/Al perforabil.  
Mărimi de ambalaj – cutii cu 10, 20 și 100 comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10982/2018/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2022