**AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. 10982/2018/01-02-03** *Anexa 2*

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zadobra 10 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Excipient(ţi) cu efect cunoscut: fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 47,55 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, biconvex de culoare albă, cu o linie de divizare pe una dintre feţe.

Linia de divizare are numai rolul de a uşura ruperea comprimatului pentru a fi înghiţit uşor şi nu de divizare în doze egale.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii 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 şi mod de administrare**

Doze

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putinţă. În general, aceasta variază de la câteva zile până la două săptămâni, cu un maxim de patru săptămâni, incluzând şi 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 situaţie, această măsură nu trebuie luată fără reevaluarea stării generale a pacientului.

Adulţi:

Tratamentul trebuie administrat în priză unică, iar administrarea nu trebuie repetată în timpul aceleiaşi nopţi.

Doza zilnică recomandată pentru adulţi este de 10 mg, administrată imediat înainte de culcare. Trebuie utilizată doza zilnică minimă eficace de zolpidem, care nu trebuie să depăşească 10 mg.

Vârstnici:

La pacienţii vârstnici sau la pacienţii 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.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, la care medicamentul nu este eliminat la fel de rapid ca la subiecţii sănătoşi, este recomandată administrarea unei doze de 5 mg. Această doză trebuie crescută la 10 mg numai în cazul în care răspunsul clinic este inadecvat şi medicamentul este bine tolerat.

Doza totală zilnică de zolpidem tartrat nu trebuie să depăşească 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 şi adolescenţi

Nu se recomandă administrarea zolpidem la copii şi adolescenţi 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 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi enumeraţi la pct. 6.1
* Miastenia gravis
* Deprimare respiratorie severă
* Apnee obstructivă în somn
* Insuficienţă hepatică severă
* Din lipsa datelor de eficacitate, zolpidem nu va fi prescris pentru copii şi adolescenţi sau pacienți cu tulburări psihotice

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Generalităţi

Ori de câte ori este posibil, trebuie identificată cauza insomniei. Anterior prescrierii unui hipnotic, trebuie trataţi factorii etiologici subiacenţi. Eşecul remiterii insomniei după o cură de tratament de 7 – 14 zile poate indica prezenţa unei tulburări psihice sau organice primare, care trebuie evaluată.

Mai jos sunt prezentate informaţii 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 capacităţii de a conduce vehicule, este crescut dacă:

* zolpidemul este administrat cu mai puţin de 8 ore înainte de efectuarea unor activităţi care necesită vigilenţă (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 concentraţia plasmatică a zolpidemului, alcool sau substanţe ilicite (vezi pct. 4.5).

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

Toleranţă

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

Dependenţă

Utilizarea benzodiazepinelor sau a medicamentelor de tip benzodiazepinic poate duce la instalarea dependenţei fizice şi psihologice de aceste medicamente. Riscul de instalare a dependenţei creşte în funcţie de doză şi de durata tratamentului şi este mai mare la pacienţii cu antecedente de tulburări psihice şi/sau abuz de alcool sau medicamente.

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

Odată instalată dependenţa fizică, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoţită de simptome de sevraj. Acestea pot fi: cefalee şi mialgii, anxietate extremă şi tensiune, nelinişte, confuzie şi iritabilitate. În cazuri severe pot apărea următoarele simptome: alterare a perceperii realităţii, depersonalizare, hiperacuzie, senzaţie de amorţeală şi furnicături ale extremităţilor, hipersensibilitate la lumină, la zgomot şi la contactul fizic, halucinaţii 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 însoţit de alte reacţii, incluzând schimbări de dispoziţie, anxietate şi nelinişte.

Este important ca pacienţii să fie conştienţi de posibilitatea apariţiei 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 şi al medicamentelor de tip benzodiazepinic cu durată scurtă de acţiune, fenomenul de sevraj poate deveni manifest în intervalul dintre administrarea dozelor, în special atunci când se administrează doze mari.

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

Amnezie

Benzodiazepinele şi medicamentele de tip benzodiazepinic pot induce amnezie anterogradă. Aceasta intervine cel mai adesea la câteva ore după administrarea medicamentului.

Pentru a diminua riscul, pacienţii trebuie să se asigure că pot dormi fără întrerupere timp de 8 ore (vezi pct. 4.8).

Reacţii psihice şi „paradoxale”

În cazul utilizării benzodiazepinelor şi a medicamentelor de tip benzodiazepinic este cunoscut faptul că pot să apară reacţii cum sunt nelinişte, agitaţie, iritabilitate, agresivitate, iluzii, furie, coşmaruri, halucinaţii, psihoze, somnambulism, comportament inadecvat, accentuare a insomniei şi alte reacţii adverse comportamentale. La apariţia acestora, trebuie întreruptă administrarea medicamentului. Apariţia acestor reacţii 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 conștiență, lucru care poate duce la căderi și, prin urmare, la leziuni severe.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţii vârstnici sau pacienţii cu stare generală alterată trebuie trataţi cu doze mai mici: vezi dozele recomandate (pct. 4.2).

Din cauza efectului miorelaxant, în special la pacienţii vârstnici, există un risc de cădere în momentul ridicării din pat în timpul nopţii şi, ca urmare, de fractură de şold.

Pacienţi cu insuficienţă renală (vezi pct. 5.2)

Deşi nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă precauţie în cazul administrării la pacienţii cu insuficienţă renală.

Pacienţi cu insuficienţă respiratorie cronică

Trebuie luate măsuri de precauţie 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 agitaţia pot reprezenta semne ale insuficienţei respiratorii decompensate.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Benzodiazepinele şi medicamentele de tipul benzodiazepinelor nu sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă, deoarece pot precipita apariţia encefalopatiei (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Utilizarea la pacienţii cu afecţiuni psihotice

Benzodiazepinele şi medicamentele de tipul benzodiazepinelor nu sunt recomandate pentru tratamentul de primă intenţie.

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 posibilităţii de supradozaj voluntar, acestor pacienţi 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 şi 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 eficace, 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 pacienţii cu antecedente de abuz de medicamente sau de alcool

Benzodiazepinele şi medicamentele de tip benzodiazepinic trebuie utilizate cu extremă precauţie la pacienţii cu antecedente de consum abuziv de alcool sau medicamente. Aceşti pacienţi trebuie atent supravegheaţi în timpul tratamentului cu tartrat de zolpidem, **șau orice alt hipnotic**, deoarece, în cazul lor, există riscul dezvoltării toleranţei şi dependenţei psihologice.

**Acest medicament conţine lactoză.** Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Administrarea concomitentă cu alcoolul nu este recomandată. Efectul sedativ poate fi sporit atunci când medicamentul este utilizat în combinaţie 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

Creşterea efectului deprimant central poate să apară în cazul utilizării concomitente cu medicamente antipsihotice (neuroleptice), hipnotice, anxiolitice/sedative, antidepresive, analgezice opioide, antiepileptice, anestezice şi antihistaminice sedative.

Prin urmare, administrarea concomitentă a zolpidemului cu aceste medicamente poate accentua somnolenţa şi afectarea psihomotorie din ziua următoare administrării, inclusiv afectarea capacităţii de a conduce vehicule (vezi pct. 4.4 şi 4.7). La pacienţii trataţi cu zolpidem în asociere cu medicamente antidepresive, inclusiv bupropionă, dezipramină, fluoxetină, sertralină şi venlafaxină, au fost raportate, de asemenea, cazuri izolate de halucinaţii vizuale.

Administrarea în asociere cu fluvoxamină poate creşte concentraţia 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 dependenţă 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 şi 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 creşte concentraţia plasmatică a zolpidemului; nu este recomandată utilizarea concomitentă.

Tartratul de zolpidem este metabolizat prin intermediul unor enzime ale citocromului P450. Enzima principală este CYP3A4. Substanţele care inhibă enzimele hepatice, în special CYP3A4 (de exemplu antimicoticele azolice, antibioticele macrolide şi sucul de grapefruit) pot creşte concentraţiile plasmatice şi amplifică acţiunea 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 plasmatice 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 Cmax 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.

Totuşi, atunci când tartratul de zolpidem este administrat concomitent cu itraconazol (un inhibitor al CYP3A4), efectele farmacocinetice şi farmacodinamice nu diferă în mod semnificativ. Semnificaţia 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 înjumătăţire plasmatică prin eliminare, a crescut valoarea totală a ASC şi a scăzut clearance-ul oral aparent pentru tartratul de zolpidem, comparativ cu administrarea concomitentă de tartrat de zolpidem şi placebo. Valoarea totală a ASC pentru tartratul de zolpidem a prezentat o creştere modestă în cazul administrării concomitente cu ketoconazolul, factorul de creştere 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 pacienţii trebuie să fie avertizaţi 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 interacţiuni farmacocinetice semnificative.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

La om, siguranţa administrării în timpul sarcinii nu a fost stabilită deşi studiile efectuate la animale nu au evidenţiat 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 atenţionată să se adreseze medicului curant în momentul în care intenţionează să rămână gravidă sau presupune că este gravidă, pentru a primi recomandări în ceea ce priveşte întreruperea tratamentului.

Dacă, din motive medicale stringente, tartratul de zolpidem este administrat în ultima perioadă a sarcinii sau în timpul travaliului, din cauza acţiunii farmacologice a acestui medicament, pot fi aşteptate efecte asupra nou-născutului cum sunt hipotermia, hipotonia şi 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-născuţii 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 dependenţei fizice.

Alăptarea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Zadobra are influenţă majoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizate că, similar altor medicamente hipnotice, există un risc posibil de somnolenţă, prelungire a timpului de reacţie, ameţeală, obnubilare, vedere înceţoşată/diplopie şi diminuare a stării de vigilenţă, precum şi de afectare a capacităţii de a conduce vehicule în dimineaţa următoare administrării tratamentului (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce la minimum acest risc, se recomandă o perioadă de odihnă de cel puţin 8 ore în intervalul dintre administrarea zolpidemului şi conducerea de vehicule, folosirea de utilaje şi efectuarea de activităţi la înălţime.

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

În plus, administrarea zolpidemului în asociere cu alcool sau cu alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC creşte riscul de apariţie a unor astfel de comportamente (vezi pct. 4.4 şi 4.5). Pacienţii trebuie avertizaţi să nu utilizeze alcool sau alte substanţe psihoactive atunci când iau zolpidem.

**4.8 Reacţii adverse**

Pentru evaluarea reacţiilor adverse se folosesc următoarele convenţii privind frecvenţa:

Foarte frecvente (≥ 1/10)

Frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10)

Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100)

Rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000)

Foarte rare (< 1/10000)

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Există dovezi în sprijinul faptului că există o incidenţă dependentă de doză a reacţiilor adverse asociate cu utilizarea tartratului de zolpidem, în special în cazul anumitor reacţii la nivelul SNC şi gastrointestinal.

Aceste reacţii adverse par a fi în legătură cu sensibilitatea individuală a fiecărui pacient în parte şi 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 frecvenţă necunoscută: angioedem.

*Tulburări psihice*

Frecvente: halucinaţii, agitaţie, coşmaruri, depresie (vezi pct. 4.4);

Mai puţin 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 frecvenţă necunoscută: furie, psihoză, comportament anormal

Majoritatea acestor reacţii adverse de natură psihică sunt legate de reacţiile paradoxale.

*Tulburări ale sistemului nervos:*

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

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

Rare: reducere a nivelului de conştienţă.

*Tulburări oculare*

Mai puţin 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.

*Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*

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

Rare: urticarie.

*Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv*

Frecvente: dorsalgie;

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

*Infecții și infestări:*

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

*Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*

Frecvente: fatigabilitate;

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

Cu frecvență necunoscută: toleranță la medicament.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucureşti 011478- RO

e-mail: 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 conştienţă a variat de la somnolenţă până la comă uşoară și simptomatologie mai severă, fiind raportate inclusiv rezultate letale. În afară de tulburări de vedere, pot apărea şi distonie, ataxie şi reacţii paradoxale (nelinişte, halucinaţii).

Pacienţii 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 şi de susţinere a funcţiilor 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 absorbţia. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiilor respiratorie şi cardiovasculară. Administrarea medicamentelor sedative trebuie evitată, chiar şi în cazul apariţiei excitaţiei.

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 intoxicaţii polimedicamentoase.

Din cauza volumului de distribuţie mare şi a proprietăţii tartratului de zolpidem de a se lega în proporţie mare de proteinele plasmatice, hemodializa şi diureza forţată nu reprezintă măsuri eficace. Studiile privind hemodializa, efectuate la pacienţii cu insuficienţă renală trataţi cu doze terapeutice, au demonstrat faptul că tartratul de zolpidem nu este dializabil.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Tartratul de zolpidem este o imidazopirinidă 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 benzotiazepinele 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 implicită 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 eficacităţii zolpidemului în doză de 10 mg.

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, care nu a inclus vârstnici, efectuat la 462 de voluntari sănătoşi, 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 pacienţi 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 anumiţi pacienţi, poate fi eficace doza mai mică, de 5 mg.

Copii și adolescenți

Siguranţa şi 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 şi 4.3).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

*Absorbţie*

Zolpidemul are atât o absorbţie rapidă cât şi o instalare rapidă a efectului hipnotic.

Biodisponibilitatea după administrarea orală este de 70%. În intervalul dozelor terapeutice, zolpidemul prezintă o cinetică liniară. Concentraţiile plasmatice terapeutice sunt cuprinse între 80 şi 200 ng/ml. Concentraţia plasmatică maximă este atinsă între 0,5 şi 3 ore după administrare.

*Distribuţie*

La adulţi, volumul de distribuţie este de 0,54 ± 0,02 l/kg, iar la persoanele foarte vârstnice scade la 0,34 ± 0,05 l/kg.

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporţie de 92,5% ± 0,1%. La nivelul primului pasaj hepatic se metabolizează în proporţie de aproximativ 35%. S-a demonstrat că administrarea de doze repetate nu modifică legarea de proteine, ceea ce indică lipsa competiţiei pentru situsurile de legare dintre tartratul de zolpidem şi metaboliţii 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 înjumătăţire plasmatică prin eliminare este redus, cu o medie de 2,4 ore (±0,2 ore), iar durata de acțiune este de până la 6 ore.

Toţi metaboliţii sunt inactivi din punct de vedere farmacologic şi sunt eliminaţi în urină (56%) şi în materiile fecale (37%).

Studiile clinice au demonstrat faptul că tartratul de zolpidem nu este dializabil.

*Grupe speciale de pacienţi*

La pacienţii cu insuficienţă renală s-a observat o scădere moderată a clearance-ului (independent de o eventuală şedinţă de dializă). Ceilalţi parametrii farmacocinetici rămân nemodificaţi.

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

La pacienţii vârstnici a fost observată o scădere a clearance-ului. La un grup de pacienţi cu vârsta cuprinsă între 81 şi 95 ani, concentraţiile plasmatice maxime au crescut cu aproximativ 80%, fără o modificare semnificativă a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare.

 La pacienţii cu ciroză hepatică a fost observată o creştere de 5 ori a ASC şi prelungirea de 3 ori a timpului de înjumătăţire plasmatică.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

Au fost observate retardul dezvoltării fetuşilor şi efecte fetotoxice la şobolani şi iepuri, numai în cazul administrării de doze care depăşesc cu mult doza maximă la om. Nu a existat niciun indiciu privind potenţialul 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/m2.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu tip A

Hipromeloză

Stearat de magneziu

Opadry alb Y-1-7000 – conţine:

Hipromeloză,

Macrogol şi

Dioxid de titan (E 171).

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC transparent/Al perforabil.

Mărimi de ambalaj – cutii cu 10, 20 şi 100 comprimate.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Fără cerinţe speciale.

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

10982/2018/01-03

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

Data primei autorizări: Aprilie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2022