

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт
HYPNOGEN®
ХИПНОГЕН

ОДОБР - 18.11.2009
ДАТА 6208/.....
РЧ № 200/0027/11.01.06

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Zolpidem tartrate 10 mg в 1 филмирана таблетка

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Външен вид: бели до почти бели филмирани таблетки с делителна черта тип карате от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Краткотрайно лечение на безсъние когато безсънието води до загуба на трудоспособност или излага пациента на изключително напрежение. Както и при други хипнотици не се препоръчва продължително приложение и лечението трябва да продължи възможно най-кратко.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обща информация

Zolpidem действа бързо, ето защо той трябва да се прилага непосредствено преди или след лягане. Лекарственият продукт трябва да се взема само ако може да се осигури достатъчна продължителност на съня (7-8 часа) (виж 4.4.2.).

Възрастни

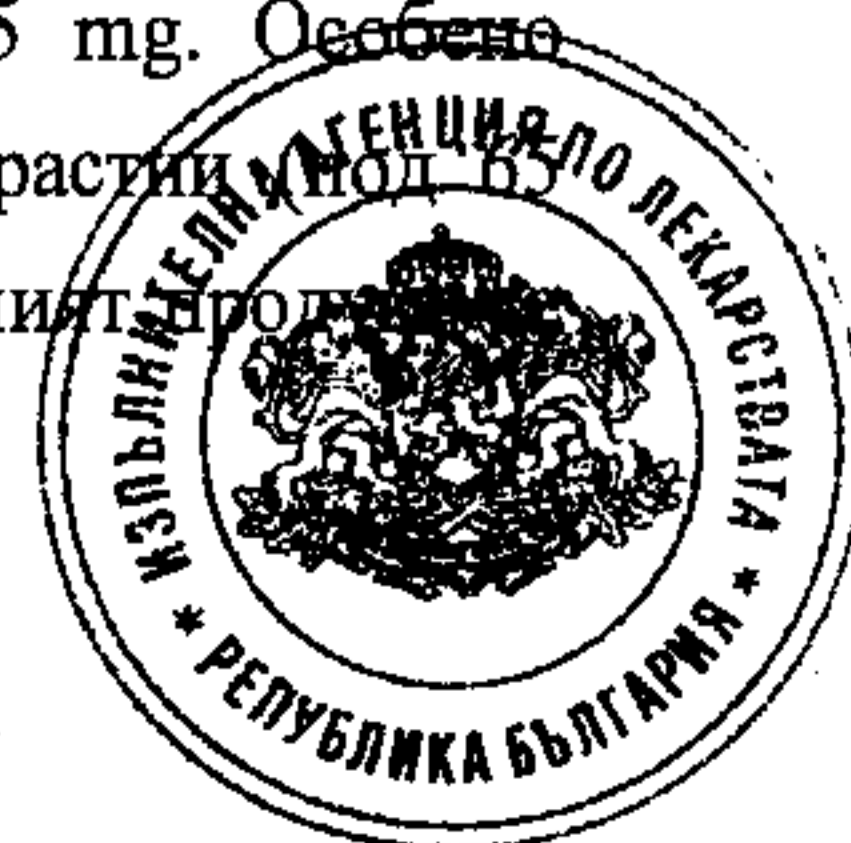
Препоръчаната дневна доза при възрастни е 10 mg.

Пациенти в напреднала възраст

Възможно е хората в напреднала възраст (над 65 години) и изтощени индивиди да са особено чувствителни към действието на zolpidem, ето защо в тези случаи препоръчаната доза е 5 mg. Общата доза zolpidem не трябва да превишава 10 mg.

Чернодробна недостатъчност

Клирънсът и метаболизмът на zolpidem са понижени при чернодробна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg. Особено внимание е необходимо при пациенти в напреднала възраст. При възрастни (над 65 години), ако не се постига адекватен терапевтичен отговор и лекарственият продукт понася добре, дозата може да се повиши до 10 mg.



Бъбречна недостатъчност

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Както и при другите хипнотици, не се препоръчва продължително приложение и продължителността на лечението не трябва да превишава 2-4 седмици. Удължаване на лечението е възможно, при необходимост, но след ревизия на състоянието на пациента.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към zolpidem или към някое от помощните вещества.
- обструктивна сънна апнея
- миастения гравис
- тежка чернодробна недостатъчност
- остра или тежка респираторна недостатъчност

4.4. Специални противопоказания и предпазни мерки при употреба

Преди да започне лечението със сънотворни средства, всички предизвикващи безсънието фактори трябва да бъдат определени и лекувани, ако е възможно.

Неуспеха при лечението на безсънието след 7-14 дневна терапия може да е индикатор за наличието на първично психично разстройство. Състоянието на пациента трябва да се преразглежда редовно на определени интервали.

Специални групи пациенти

В напреднала възраст:

Виж препоръчителната дозировка.

Дихателна недостатъчност:

Хипнотиците могат да потиснат дейността на дихателния център, ето защо zolpidem трябва да се предписва с внимание на пациенти с намалена респираторна функция. Изследванията при здрави доброволци и пациенти с лека до умерена хронична обструктивна бронхо-белодробна болест, обаче не са доказали потискащо действие на zolpidem.

Психични заболявания:

Не се препоръчва употребата на хипнотици за първоначално лечение на психични заболявания.

Депресия:

Въпреки, че не са доказани клинично значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия със селективните инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (виж 4.5.), zolpidem както и другите транквиданти сънотворни средства трябва да се прилага с внимание при пациенти със



депресия. При пациенти със суицидни тенденции трябва да се прилагат възможно най-ниските дози поради риска от умишлено предозирание.

Чернодробна недостатъчност:

Виж препоръчителната дозировка.

Обща информация

Представената по-долу обща информация отнасяща се до известните ефекти на сънотворните средства, трябва да се има пред вид когато те се предписват:

Амнезия

Транквилантите и хипнотиците могат да предизвикат антероградна амнезия, която обикновено се появява няколко часа след приема на zolpidem. За да се намали риска пациентите трябва да са сигурни, че могат да си осигурят 7-8 часа непрекъснат сън.

Психични и „парадоксални“ реакции

Известно е, че по време на лечение с транквиланти и хипнотици могат да се наблюдават реакции като безпокойство, засилване на безсънието, нервност, раздразнителност, агресивност, халюцинации, изблици на ярост, кошмари, неадекватно поведение и други поведенчески разстройства. В тези случаи лечението трябва да бъде прекратено. Много вероятно е тези реакции да се проявят при пациенти в напреднала възраст.

Толеранс

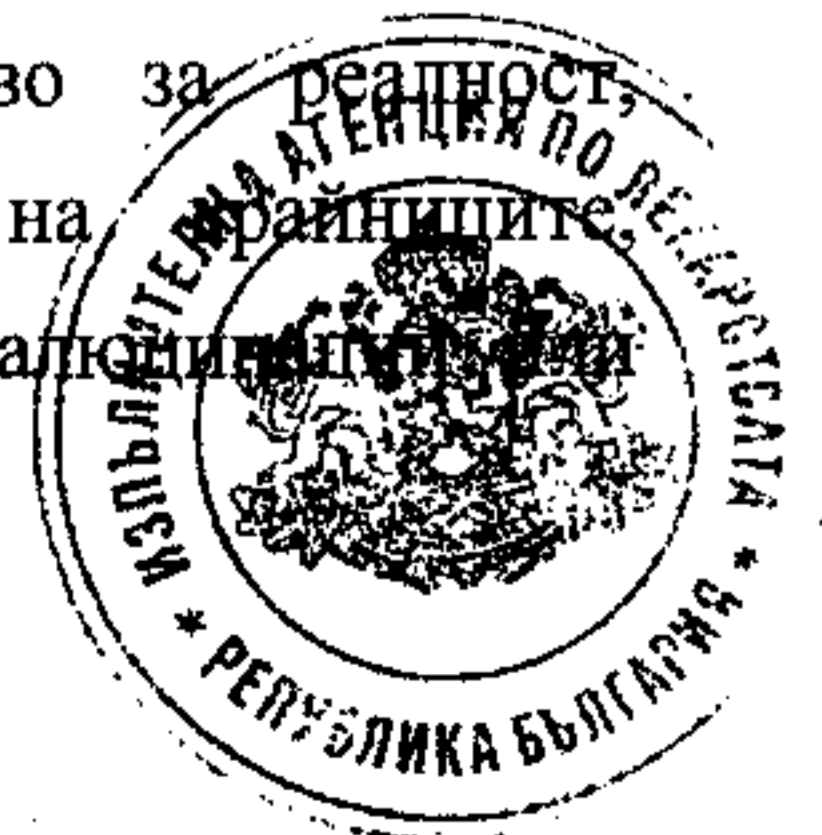
Възможно е отслабване на ефикасността на краткотрайно действащите транквиланти и хипнотици след по-продължителна употреба, например няколко седмици.

Зависимост

Употребата на транквиланти и хипнотици може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост от тези продукти. Рискът от зависимост се увеличава с дозата и продължителността на лечението; рискът е по-голям при пациенти с психични заболявания в анамнезата и/или злоупотребявали с алкохол или наркотици. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани много внимателно по време на лечението с хипнотици.

Едновременното приложение с бензодиазепини е безполезно и носи рискове; повишава риска от развитие на зависимост. Препоръчва се преди началото на лечението пациентът да бъде информиран, че то е с ограничена продължителност.

Ако се развие физическа зависимост внезапното прекъсване на лечението ще бъде съпроводено със симптоми на отнемане като главоболие, мускулна болка, силно безпокойство и напрежение, нервност, обърканост и раздразнителност. При тежки случаи могат да се наблюдават следните симптоми: загуба на чувство за реалност, деперсонализация, хиперакузия, безчувственост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум или физически контакт, халюцинации и епилептични припадъци.



Rebound insomnia

След прекъсване на лечението с хипнотици, симптомите, довели до това лечение могат да се възобновят в по-силна форма. Този синдром може да бъде придружен от други реакции, включително промени в настроението, безпокойство и нервност. Пациентите трябва да бъдат осведомени за възможността да се прояви rebound-феномен, по този начин ще се намали безпокойството за тези симптоми, ако те се появят след прекъсване на лечението.

Препоръчва се постепенно намаляване на дозировката, тъй като риска от поява на симптоми на отнемане/rebound-феномен е по-голям при внезапно спиране на лечението.

Нурноген таблетки съдържат лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лапландска лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Има данни, че при краткотрайно действащите транквилизатори и хипнотици, симптомите на отнемане могат да се проявят в интервала между две дози, особено при прилагане на високи дози.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не се препоръчва да се приема zolpidem едновременно с алкохол.

Когато се приема в комбинация с алкохол седативният ефект на zolpidem може да се усили. Това може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Необходимо е внимание при комбиниране с други лекарствени продукти, потискащи централната нервна система. Възможно е усилване на потискащото действие върху ЦНС при едновременно приложение на zolpidem с антипсихотици (невролептици), хипнотици, анксиолитици/транквиланги, антидепресанти, опиоидни аналгетици, антиепилептични средства, анестетици и седативни антихистамини.

При опиоидните аналгетици може да се появи усилване на еуфорията, което да доведе до психологическа зависимост.

Вещества, които взаимодействат с определени чернодробни ензими (особено цитохром P450) могат да усилят действието на някои хипнотици. Zolpidem се метаболизира чрез няколко чернодробни ензима на цитохром P450, но участие вземат основно CYP3A4 и до известна степен CYP1A2.

Рифампицин индуцира метаболизма на zolpidem, като резултат максималната плазмена концентрация се редуцира приблизително 60% и е възможно намаляване на ефикасността. Подобни ефекти могат да се очакват също така и при други силни индуктори на ензимите на цитохром P450. Съединения, които инхибират чернодробните ензими (особено CYP3A4) могат да повишат плазмените концентрации и да засилят действието на zolpidem. Въпреки това, когато zolpidem се прилага с итраконазол



(CYP3A4 инхибитор), фармакокинетичните и фармакодинамичните ефекти не са значимо различни. Клиничното значение на тези резултати не е известно.

Zolpidem tartrate взаимодейства със сертралин. Това взаимодействие може да предизвика повишена сънливост. Докладвани са също изолирани случаи на зрителни халюцинации.

При едновременно приложение с ритонавир е възможно повишаване на плазмената концентрация на zolpidem (риск от много силно седиране и респираторна депресия). Препоръчва се да се избягва едновременно приложение.

Други

Не са наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на zolpidem с варфарин, халоперидол, хлорпромазин, дигоксин, ранитидин или циметидин.

4.6. Бременност и кърмене

Въпреки, че при изследвания върху животни не е доказано някакво тератогенно или ембриотоксично действие, безопасността на приложението му при хора по време на бременност не е доказана. Ето защо zolpidem не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър.

Ако лекарственият продукт се предписва на жени в репродуктивна възраст, те трябва да бъдат уведомени да се консултират със своя лекар относно прекратяването на лечението в случай, че очакват да забременеят или подозират, че са бременни.

Ако zolpidem е прилаган по време на късната фаза на бременността или по време на родилните болки при новороденото могат да се очакват ефекти, като хипотермия, хипотония и умерена респираторна депресия, дължащи се на фармакологичното действие на този продукт.

Малко количество от приетия zolpidem преминава в кърмата. Zolpidem, следователно не трябва да се използва от жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Шофьорите и операторите на машини трябва да бъдат предупредени, че както и при другите хипнотици, съществува вероятност за сутрешна сънливост. За намаляване на риска се препоръчва осигуряване на пълноценен сън (7-8 часа) през нощта.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, свързани с нервната система. Наблюдават се по-често при по-възрастни пациенти и зависят от дозировката на zolpidem. Честотата им може да бъде значително намалена/минимизирана като лекарственият продукт се прилага непосредствено преди или след лягане.



В следващата таблица са обобщени описаните нежелани лекарствени реакции класифицирани в зависимост от честотата на тяхното появяване: много чести (>10%), чести (1-10%), нечести (0.1-1%), редки (0.01-0.1%), много редки (< 0.01%), включващи и единични случаи.

Органна система	Честота	Възможни нежелани лекарствени реакции
Психични разстройства	Нечести	Обърканост, халюцинации
	Редки	Кошмари, безпокойство, влошаване на безсънието, промени в либидото, нервност, раздразнителност, агресивност, мании, изблици на гняв, поведенчески разстройства (неадекватно поведение), сомнамбулизъм
	-	Депресия **
Нервна система	Чести	Замаяност или виене на свят, главоболие, дневна сънливост
	Нечести	Намалена бдителност, амнезия*
Нарушения на зрението	Редки	Диплопия
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожа и подкожна тъкан	Редки	Кожни реакции
Мускулноскелетни нарушения и на съединителната тъкан	Нечести	Мускулна болка
Общи и в мястото на приложение	Нечести	Умора
	Редки	Парадоксални реакции

* Амнезия

Възможна е появата на антероградна амнезия по време на приложението на терапевтични дози. Рискът се повишава при по-висока дозировка. Амнестичното действие може да е свързано и с неадекватно поведение.

Психични и „парадоксални“ реакции

Реакции, като безпокойство, влошаване на безсънието, нервност, раздразнителност, агресивност, мании, изблици на гняв, кошмари, халюцинации, неадекватно поведение, сомнамбулизъм и други поведенчески разстройства могат да се появят по време на употребата на zolpidem. Рискът е по-висок при по-възрастни пациенти. При появата на тези реакции приложението на продукта трябва веднага да бъде прекратено.

Зависимост

Ако zolpidem се прилага в съответствие с препоръките (дозировка, продължителност на приложението и предупреждения) рискът от симптоми на отнемане или rebound симптоми е минимален.



Въпреки това, може да се наблюдава развитие на толеранс, симптоми на отнемане или rebound-симптоми при пациенти, злоупотребяващи с алкохол или лекарствени продукти или при пациенти с психични разстройства в анамнезата и лекувани със zolpidem различно от препоръчваната употреба.

**** Депресия**

Zolpidem може да маскира съществуваща депресия. Тъй като безсънието може да е изява на депресия, състоянието на пациента трябва да се преценява редовно, ако безсънието персистира.

4.9. Предозиране

Документираните случаи на предозиране със zolpidem самостоятелно показват различни степени на нарушение на съзнанието от сомнолентност до кома. Пациентите се възстановяват напълно след предозиране до 400 mg zolpidem. Предозирането със zolpidem заедно с други субстанции с потискащ ефект върху ЦНС (включително алкохол) води до значително по-тежки последици, в някои случаи фатални.

Трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Когато стомашният лаваж е неприложим, трябва да се използва активен медицински въглен за намаляване на абсорбцията. Транквилизатори не трябва да се прилагат дори и при възбуда. При наличие на тежки симптоми (напр. респираторна депресия), може да се приложи флумазенил, обаче неговото приложение може да допринесе за развитие на неврологични симптоми (крампи).

Zolpidem не може да се отстрани чрез диализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Хипнотик седативно средство, бензодиазепин-подобни субстанции

АТС код: N05CF02

Zolpidem е имидазопиридинов хипнотик, GABA-A рецепторен агонист селективен по отношение на омега-1 субединицата на рецептора, познат още като бензодиазепин-1 субединица.

Докато бензодиазепините се свързват неселективно към трите субединици на омега рецептора, zolpidem се свързва преобладаващо към омега-1 субединицата. Този рецептор медира промяната на канала на хлорния йон, като по този начин предизвиква специфичния седативен ефект на zolpidem. Този ефект може да бъде обърнат чрез бензодиазепиновият антагонист флумазенил.

При животни: селективното свързване на zolpidem към омега-1 субединицата да обясни пълната липса на миорелаксантно и антиконвулсивно действие на zolpidem



сънотворни дози, което обикновено е налице след приложението на бензодиазепини, несективни по отношение на омега-1 субединицата.

При хора: zolpidem скъсява времето за заспиване и броя на събужданията, удължава времетраенето на съня и подобрява неговото качество. Тези ефекти са придружени от типични EEG находки, които са различни от тези при бензодиазепините. Изследвания, при които е наблюдавана относителната продължителност на индивидуалните фази на съня са потвърдили, че zolpidem поддържа архитектурата на съня. В препоръчаните дози zolpidem не повлиява продължителността на парадоксалния сън (REM). Поддържането на дълбокия сън (фаза III и IV – съня на бавните вълни) може да бъде обяснено със селективното свързване на zolpidem към омега-1 рецепторите. Всички описани ефекти на zolpidem са обратими след прилагането на неговия антагонист флумазенил.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В терапевтичния дозов интервал фармакокинетиката е линейна. Бионаличността е приблизително 70% и максимални концентрации се достигат след 0,5-3 часа. Различията между отделните индивиди са големи (CV% на AUC: 60-70% и при C_{max} 40-50%).

Разпределение

Приблизително 92% се свързват с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 0,5 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Zolpidem се метаболизира чрез няколко CYP 450 ензима, но главно чрез CYP3A4. Елиминационният полуживот е 0,8-3,2 часа. Zolpidem се елиминира като неактивни метаболити в урината (56%) и във фекалиите (29-42%). Клирънсът е приблизително 300 ml/min.

Специални групи пациенти

При пациенти в напреднала възраст се наблюдава понижен клирънс до около 100 ml/min. При група пациенти (81-95 години) максималните плазмени концентрации са повишени с приблизително 80% без значима промяна в елиминационния полуживот.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, включително и пациенти на диализа, е наблюдавана умерена редукция на клирънса. Другите фармакокинетични параметри остават незасегнати.

При пациенти с чернодробна недостатъчност бионаличността се повишава и елиминационният полуживот се удължава. При пациенти с цироза AUC се повишава 5 пъти и времето на полуживот – 3 пъти.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Ефектите, наблюдавани при предклинични проучвания при експозиция, считана за достатъчно превишаваща максималната експозиция при хора, показват малка значимост за клиничната практика.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, titanium dioxide (E 171), macrogol 300, simeticone emulsion SE 4.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

6.5. Данни за опаковката

PVC/Al блистери, листовка с информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

7, 15, 20, 30 или 100 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт е предназначен за перорално приложение.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Zentiva a.s., Prague, Czech Republic

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

20010027

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

03. 01. 2001

Дата на последната редакция на текста: 060831

