

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYPNOGEN® 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg zolpidēma (*Zolpidemum*) tartrāta veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Balta vai bālgana apvalkotā tablete ar dalījuma līniju vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bezmiega īslaicīgai ārstēšanai situācijās, kad bezmiegs ir traucējošs vai rada izteiktu stresu pacientam.

Tāpat kā citus miega līdzekļus, to neiesaka lietot ilgstoši un ārstēšanas kurss nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zolpidēms iedarbojas strauji, tāpēc tas jālieto īsi pirms gulētiešanas vai jau atrodoties gultā. Preparāts jālieto tikai tad, ja iespējams nodrošināt pietiekošu miega ilgumu (7-8 stundas).

Parastā deva pieaugušajiem ir 10 mg.

Gados vecāki vai novājināti pacienti var būt īpaši jutīgi pret zolpidēma iedarbību, tāpēc šajos gadījumos ieteicamā deva ir 5 mg. Kopējā zolpidēma deva nedrīkst pārsniegt 10 mg.

Zolpidēma klīrenss un metabolisms ir samazināts aknu mazspējas gadījumā. Šādiem pacientiem terapija jāsāk ar 5 mg. Īpaša piesardzība jāievēro gados vecākiem pacientiem. Ja adekvāta atbildes reakcija uz ārstēšanu netiek sasniegta un zāļu panesība ir laba, pieaugušajiem devu var palielināt līdz 10 mg (vecumā virs 65 gadiem).

Tāpat kā ar citiem miega līdzekļiem, ilgstoša lietošana nav ieteicama un ārstēšanas kurss nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas.

Ja nepieciešams, ārstēšanu var turpināt ilgāk, bet tikai pēc pacienta veselības stāvokļa atkārtotas izvērtēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Obstruktīvs miega apnojas sindroms,
- akūta un/vai smaga elpošanas mazspēja,
- *myasthenia gravis*,
- smags aknu bojājums,
- zināma paaugstināta jutība pret zolpidēmu vai kādu no palīgvielām.

Tā kā nav pietiekamu datu, HYPNOGEN ir kontrindicēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, grūtniecēm un zīdīšanas laikā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms miega līdzekļa ordinēšanas jānosaka bezmiega cēlonis un, ja iespējams, jācenšas tas novērst.

Ja bezmiegs nepāriet pēc 7 - 14 dienu ārstēšanas kursa, tas var liecināt par primāru psihisku slimību. Slimnieka stāvoklis atkārtoti jāizvērtē ik pēc noteikta laika intervāla.

4.4.1. Īpašas slimnieku grupas

Gados vecāki slimnieki:

Skatīt ieteikumus par devām.

Elpošanas mazspēja

Tā kā miega līdzekļi var nomākt elpošanas centra aktivitāti, jāievēro piesardzība, zolpidēmu ordinējot slimniekiem ar pavājinātu elpošanas funkciju. Taču pētījumos, lietojot zolpidēmu veseliem cilvēkiem vai pacientiem ar vieglu vai mērenu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), elpošanas nomākumu nekonstatēja.

Psihiskās slimības

Miega līdzekļus nav ieteicams lietot primārai psihisku slimību ārstēšanai.

Depresija

Lai gan nav pierādīta klīniski nozīmīga farmakokinētiska un farmakodinamiska mijiedarbība ar selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem (SSAI) (skatīt apakšpunktu 4.5), tāpat kā citus trankvilizatorus un miega līdzekļus, arī zolpidēms uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir depresijas simptomi. Pacientiem ar pašnāvības tieksmi jāizsniedz mazākais pieejamais zāļu daudzums, ņemot vērā tīšas pārdozēšanas risku.

Aknu mazspēja:

Skatīt ieteikumus par devām.

4.4.2. Vispārējā informācija

Tālāk sniegta vispārējā informācija par miega līdzekļu efektiem, kas ir jāņem vērā, parakstot šīs zāles:

Amnēzija

Trankvilizatori un miega līdzekļi var izraisīt anterogrādo amnēziju, kas parasti rodas dažas stundas pēc zolpidēma lietošanas. Lai samazinātu risku, pacientiem ir jānodrošina netraucēts 7 – 8 stundu ilgs miegs.

Psihiskas un “paradoksālas” reakcijas

Zināms, ka lietojot trankvilizatorus un miega līdzekļus, var rasties šādas reakcijas: nemiers, bezmiega pasliktināšanās, nervozitāte, uzbudinājums, agresivitāte, maldīgas iedomas, dusmas, nakts murgi, neadekvāta uzvedība un citi uzvedības traucējumi. Šādos gadījumos zāļu lietošana jāpārtrauc. Gados vecākiem pacientiem ir lielāks šo reakciju rašanās risks.

Pierašana

Pēc atkārtotas dažu nedēļu ilgas trankvilizatoru un miega līdzekļu lietošanas miegu izraisošais efekts var mazināties.

Atkarība

Trankvilizatoru un miega līdzekļu lietošana var radīt fizisku un psihisku atkarību. Atkarības risks palielinās līdz ar devas paaugstināšanos un terapijas ilgumu; atkarības risks ir lielāks arī pacientiem ar psihiskām slimībām un/vai alkohola vai zāļu atkarību anamnēzē. Miega līdzekļu lietošanas laikā šie pacienti rūpīgi jānovēro.

Ja radusies fiziska atkarība, pēkšņa terapijas pārtraukšana var izraisīt abstinences simptomus, piemēram, galvassāpes, muskuļu sāpes, pārmērīgu trauksmi un spriedzi, nemieru, apziņas traucējumus un aizkaitināmību. Smagos gadījumos var rasties šādi simptomi: derealizācija, depersonalizācija, pastiprināta dzirdes uztvere, locekļu nejutīgums un notirpums, paaugstināta jutība pret gaismu, troksni un fizisku kontaktu, halucinācijas vai epilepsijas lēkmes.

Bezmiega atjaunošanās

Pārtraucot terapiju ar miega līdzekļiem, simptomi, kuru dēļ tika uzsākta ārstēšana, var atjaunoties pastiprinātā formā. Šo sindromu var pavadīt citas reakcijas, piemēram, garastāvokļa svārstības, trauksme un nemiers. Pacientam ir jāzina par šādu iespēju, lai viņš neuztrauktos, ja pēc terapijas pārtraukšanas rodas šādi simptomi.

Novērots, ka īslaicīgas iedarbības trankvilizatori un miega līdzekļi var inducēt atcelšanas simptomus pat starplaikos starp devām, īpaši, lietojot lielas devas.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zolpidēmu neiesaka lietot kopā ar alkoholu.

Vienlaicīgi lietojot kopā ar alkoholu, var pastiprināties zolpidēma sedatīvā ietekme. Tas var traucēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jāņem vērā vienlaicīga citu centrālās nervu sistēmas nomācošo līdzekļu lietošana. Zolpidēmu lietojot vienlaikus ar antipsihotiskiem līdzekļiem (neiroleptiskiem līdzekļiem), miega līdzekļiem, anksiolītiskiem līdzekļiem/trankvilizatoriem, antidepresantiem, opioīdu analgētiskiem līdzekļiem, pretepilepsijas līdzekļiem, anestēzijas līdzekļiem un antihistamīna līdzekļiem ar sedatīvu ietekmi, var pastiprināties nomācošā ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

Tomēr vienlaicīgi lietojot SSAI (fluoksetīnu un sertalīnu), netika novērota klīniski nozīmīga

farmakokinētiska un farmakodinamiska mijiedarbība.

Opioīdu pretsāpju līdzekļu lietošanas gadījumā var pastiprināties eiforija, kas var palielināt psihiskas atkarības rašanās iespēju.

Vielas, kas mijiedarbojas ar noteiktām vielām aknās (īpaši citohromu P450), var pastiprināt dažu miega līdzekļu ietekmi. Zolpidēmu metabolizē vairāki aknu citohroma P450 enzīmi, galvenokārt CYP3A4 un CYP1A2. Vienlaicīgi lietojot rifampicīnu (CYP3A47 induktoru), zolpidēma farmakodinamiskā ietekme mazinās. Nozīmīgas izmaiņas farmakokinētikā un farmakodinamikā netika novērotas, zolpidēmu lietojot kopā ar itrakonazolu (CYP3A4 inhibitors). Šo rezultātu klīniskā nozīme nav skaidra.

Zolpidēma vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu (200 mg divas reizes dienā), spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, pagarina zolpidēma eliminācijas pusperiodu, palielina kopējo AUC un samazina šķietamo perorālo klīrensu, salīdzinot ar zolpidēma ietekmi, lietojot kopā ar placebo. Lietojot kopā ar ketokonazolu, kopējais zolpidēma AUC nedaudz palielinājās - 1,83 reizes, salīdzinot ar zolpidēmu vienu pašu. Zolpidēma devas rutīnas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu, bet pacientam jāpaskaidro, ka zolpidēma lietošana kopā ar ketokonazolu var pastiprināt sedatīvo efektu.

Citi:

Nav ziņots par nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību, zolpidēmu lietojot vienlaikus ar varfarīnu, digoksīnu, ranitidīnu un cimetidīnu.

4.6. Grūtniecība un zīdīšanas periods

Lai gan pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta embriotoksiska vai teratogēna ietekme, drošība, lietojot grūtniecības laikā, nav skaidra. Tāpat kā citas līdzīgas vielas, arī zolpidēmu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ordinējot zāles, jāiesaka konsultēties ar ārstu par terapiju, ja sieviete plāno grūtniecību vai viņai ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos.

Ja zolpidēmu ordinē grūtniecības vēlīnā fāzē vai dzemdību laikā, preparāta farmakoloģisko īpašību dēļ jaundzimušajam var rasties hipotermija, hipotonija un mērens elpošanas nomākums.

Neliels zolpidēma daudzums izdalās mātes pienā. Tāpēc zolpidēmu nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Personas, kuras vada transportlīdzekļus un apkalpo mehānismus, jābrīdina, ka, tāpat kā lietojot citus miega līdzekļus, no rītiem iespējama miegainība. Lai mazinātu šo risku, ieteicams pilnvērtīgs miegs (7-8 stundas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk var rasties blakusparādības, kas skar nervu sistēmu. Jo īpaši tās rodas gados vecākiem pacientiem un tās ir atkarīgas no zolpidēma devas. To biežumu var samazināt, lietojot tableti īsi pirms gulētiešanas vai jau atrodoties gultā.

Tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības un to rašanās biežums – ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, bet $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, bet $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, bet $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar novērtēt, balstoties uz pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klase	Biežums	Iespējamās blakusparādības
Psihiski traucējumi	Bieži	Halucinācijas, uzbudinājums, nakts murgi
	Retāk	Apjukums, aizkaitināmība
	Nav zināms	Nemiers, dzimumtieksmes izmaiņas, nervozitāte, agresija, mānija, dusmu uzplūdi, uzvedības traucējumi (neadekvāta uzvedība), mēnessērdzība, atkarība**, depresija (demaskēta)
	-	
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis, galvassāpes, miegainība dienas laikā, bezmiega paasinājums, anterogrāda amnēzija*
	Nav zināms	Apjukums
Acu slimības	Retāk	Diplopija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša, vemšana, vēdera sāpes
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi	Nav zināms	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Ādas reakcijas (izsitumi, nieze, nātrene), angioneirotiskā tūska, pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Sāpes muskuļos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
	Nav zināms	Gaitas traucējumi, pierašana pie zālēm, krišana (galvenokārt gados vecākiem pacientiem un ja zolpidēms netiek lietots, kā norādīts)

***Amnēzija**

Anterogrāda amnēzija var rasties, lietojot lielas devas. Risks palielinās līdz ar devas palielināšanos. Amnēzija var būt saistīta ar neadekvātu uzvedību.

Psihiskas un “paradoksālas” reakcijas

Zolpidēma lietošanas laikā var rasties tādas reakcijas kā, piemēram, nemiers, bezmiega stāvokļa pasliktināšanās, satraukums, aizkaitināmība, agresija, mānija, dusmu uzplūdi, nakts murgi, halucinācijas, neadekvāta uzvedība, mēnessērdzība un citi uzvedības traucējumi. Gados vecākiem cilvēkiem šo reakciju risks ir lielāks. Ja rodas šādas reakcijas, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

****Atkarība**

Ja zolpidēmu lieto atbilstoši ieteikumiem (devas, lietošanas ilgums un brīdinājumi), atcelšanas simptomu vai “atsitiena” simptomu risks ir minimāls.

Tomēr pacientiem ar alkohola vai zāļu atkarību, pacientiem ar psihisku slimību anamnēzē vai gadījumos, kad zolpidēms ir lietots atšķirīgi no ieteiktās lietošanas, var veidoties pierašana, rasties atcelšanas vai “atsitiena” simptomi.

*****Depresija**

Zolpidēms var maskēt pastāvošu depresiju. Tā kā bezmiegs var būt depresijas izpausme, pacienta veselības stāvokļa novērtēšana regulāri jāatkārto, ja bezmiegs saglabājas.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumos par pārdozēšanu, kad lietots tikai zolpidēms, minēti apziņas traucējumi – no miegainības līdz vieglai komai. Pēc pārdozēšanas, lietojot devas līdz 400 mg, pacienti vienmēr pilnīgi atlaba. Pārdozēšanas gadījumos, kad zolpidēms tika lietots kopā ar citām centrālo nervu sistēmu nomācošām vielām (to skaitā alkoholu), izpausmes bija daudz nopietnākas, dažos gadījumos pat letāls iznākums.

Ārstēšana ir simptomātiska un uzturoša. Gadījumos, kad kuņģa skalošanai nav nozīmes, absorbcijas mazināšanai jālieto aktivētā ogle. Trankvilizatorus nedrīkst lietot, pat ja pacients ir satraukts. Smagos gadījumos (elpošanas nomākums) var lietot flumazenilu, taču tas var veicināt neiroloģisko simptomu rašanos (krampji).

Zolpidēmu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: miega un sedatīvi līdzekļi, benzodiazepīna atvasinājumiem līdzīgas darbības zāļu vielas.

ATĶ kods: N05CF02.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Zolpidēms ir imidazopiridīna miega līdzeklis, GABA-A receptoru agonists, kas selektīvi iedarbojas uz receptoru omega-1 apakštipu, pazīstamu arī kā benzodiazepīna-1 apakštipu. Kamēr benzodiazepīni neselektīvi saistās ar visiem trijiem omega receptoru apakštipiem, zolpidēms galvenokārt saistās ar omega-1 apakštipu. Šis receptors ir mediators hlorīda anjonu kanāla izmaiņām, tādējādi inducējot zolpidēma specifisko sedatīvo efektu. Šim efektam pretēji darbojas benzodiazepīna-antagonists flumazenils.

Dzīvniekiem: selektīvā zolpidēma saistīšanās ar omega-1 apakštipu izskaidro pilnīgu miorelaksējošā un pretkrampju darbības trūkumu zolpidēmam miegu izraisošās devās, ko parasti novēro, lietojot benzodiazepīnus, kas nav selektīvi omega-1 apakštipam.

Cilvēkiem: Zolpidēms saīsina aizmigšanas periodu un samazina pamošanās biežumu, pagarina miega ilgumu un uzlabo tā kvalitāti. Šos efektus pavada tipiska EEG (elektroencefalogrāfija) atrade, kas atšķiras no atrades, lietojot benzodiazepīnus. Pētījumi, kuros novēroja individuālo miega fāžu relatīvo ilgumu, apstiprina, ka zolpidēms saglabā miega struktūru. Zolpidēmu lietojot ieteiktajās devās, tas neietekmē paradoksālā miega ilgumu. Dziļā miega (3. un 4. fāze – lēno viļņu miegs) saglabāšanu var izskaidrot ar selektīvu zolpidēma saistīšanos ar omega-1 receptoriem. Visi noteiktie zolpidēma efekti ir atgriezeniski, lietojot tā antagonistu flumazenilu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zolpidēms ātri uzsūcas un strauji rada miegu izraisošo efektu. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 – 3 stundu laikā. Perorāli lietojot, biopieejamība mērena pirmā loka metabolisma dēļ ir 70%.

Eliminācijas pusperiods ir īss, vidēji 2,4 stundas (+/- 0,2 h) un tā darbības ilgums ir līdz 6 stundām. Zolpidēma farmakokinētiskais profils terapeitiskās robežās ir lineārs un tas neizmainās, lietojot atkārtoti.

Proteīnu saistīšanās ir 92,5 +/- 0,1 %. Sadalījuma tilpums pieaugušajiem ir 0,54 +/- 0,02 l/kg un ļoti veciem cilvēkiem tas samazinās līdz 0,34 +/- 0,05 l/kg.

Visi metabolīti ir farmakoloģiski neaktīvi un izdalās ar urīnu (56%) un fekālijām (37%). Tie neietekmē zolpidēma saistīšanos ar proteīniem.

Klīniskie pētījumi pierāda, ka zolpidēmu nevar izvadīt dialīzes ceļā.

Plazmas koncentrācija palielinās gados vecākiem cilvēkiem un indivīdiem ar aknu mazspēju, šajos gadījumos var būt nepieciešama devas korekcija.

Pacientiem ar nieru mazspēju nedaudz samazinās klīrenss (arī hemodialīzes pacientiem). Citi farmakokinētikas parametri nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Zolpidēms parasti uzrāda zemu toksicitātes pakāpi un vairums simptomu žurkām un mērķķiem radās pastiprinātas miegu izraisošās ietekmes dēļ, īpaši lietojot lielas devas.

Aknu enzīmu indukcija, iespējams ka adaptīva procesa ceļā, žurkām novērota pie devas 62,5 mg/kg/dienā. Mērķķiem mērķa orgāns netika atrasts un 180 mg/kg/dienā bija netoksiska deva.

Gēnu mutāciju, hromosomu aberāciju un DNS-reparācijas testos zolpidēms nav genotoksisks. Ilgstoši (2 gadi) kancerogenitātes pētījumi žurkām un pelēm neliecināja par kancerogēnu ietekmi.

Ir veikti reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar devām, kas inducē miegu izraisošo efektu un augstāku sistēmisko ietekmi, salīdzinot ar cilvēkiem.

Zolpidēms un metabolīti šķērso placentu un nelielā daudzumā atrodami augļa audos. Pētījumos teratogēna ietekme zolpidēmam nav konstatēta un tas neietekmē auglību un augļa attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs, hipromeloze 2910/6, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 300, simetikona emulsija SE 4.

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C oriģinālajā iepakojumā, tiešais iepakojums jāuzglabā kastītē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums: PVH/Al blisters, kartona kārbiņa.

Iepakojuma lielums: 7, 15, 20, 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

LV R 02-0147

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10.06.2002/ 27.06.2007

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2006. gada 31.augustā

Jūlijs 2009