

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adorma 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: 10 mg zolpidemi tartras, což odpovídá zolpidemum 8,038 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 47,55 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zolpidem je indikován ke krátkodobé léčbě nespavosti **u dospělých** v případech, kdy je nespavost vysilující nebo vede k těžkému rozrušení pacienta.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Trvání léčby má být co nejkratší. Obecně trvá několik dní až dva týdny s maximem čtyři týdny včetně postupného snižování dávky.

Snižování dávky se má upravovat individuálně.

V určitých případech může být nutné prodloužení podávání přes maximální délku trvání léčby. Pokud se tak stane, nemělo by k němu dojít bez přehodnocení stavu pacienta.

Dospělí:

Dávku je nutno užít najednou a neužívat další během téže noci.

Doporučená denní dávka pro dospělé je 10 mg a užívá se bezprostředně před spaním. Je třeba podávat nejnižší účinnou denní dávku zolpidemu a maximální denní dávka nesmí překročit 10 mg.

Starší lidé:

U starších nebo nemocných pacientů, kteří mohou být obzvláště citliví na účinky zolpidem tartrátu, se proto doporučuje dávka 5 mg. Doporučené dávky se nemají překračovat.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater, kteří nemetabolizují léčivý přípravek tak rychle jako normální jedinci, se doporučuje dávka 5 mg. Tato dávka se může zvýšit na 10 mg pouze v případě, že je klinická

odpověď nedostatečná a léčivý přípravek je dobře tolerován. Zolpidem se nesmí použít u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, protože to může přispět k vzniku encefalopatie (viz bod 4.3).

Celková dávka zolpidem tartrátu nemá převyšovat 10 mg u jednoho pacienta.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku dat, která by podpořila užití v této věkové skupině, se zolpidem nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let. Dostupné výsledky placebem kontrolovaných studií jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Perorální podání.

Léčivý přípravek se má užít těsně před ulehnutím k spánku a zapít.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Myasthenia gravis.
- Těžká respirační deprese.
- Obstrukční spánková apnoe.
- Těžká porucha funkce jater.
- Z důvodu nedostatku údajů nesmí být zolpidem předepsán dětem nebo pacientům s psychotickým onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Pokud je to možné, je třeba identifikovat příčinu insomnie. Před předpisem hypnotika je třeba léčit základní faktory. Pokud insomnie neodezní po 7 – 14 dnech léčby, mohlo by to znamenat přítomnost primární psychiatrické nebo psychické poruchy, kterou je třeba vyšetřit.

Všeobecné informace týkající se účinků zaznamenaných po podání benzodiazepinů nebo jiných hypnotik, které je třeba zohlednit předepisujícím lékařem, jsou uvedeny níže.

Porucha psychomotorických funkcí v následující den

Tak jako i jiná sedativa/hypnotika má zolpidem tartrát sedativní účinek na CNS. Riziko poruchy psychomotorických funkcí, včetně zhoršené schopnosti řízení, je v následující den vyšší, pokud:

- je zolpidem užit méně než 8 hodin před provozováním aktivit vyžadujících duševní bdělost (viz bod 4.7);
- je užitá dávka vyšší než doporučená;
- je zolpidem kombinován s jinými přípravky tlumícími činnost CNS, přípravky zvyšujícími hladinu zolpidemu v krvi, alkoholem nebo drogami (viz bod 4.5).

Dávku zolpidemu je nutno užít najednou bezprostředně před spaním a během téže noci neužívat další.

Tolerance

Určitá ztráta hypnotického účinku krátkodobých benzodiazepinů a přípravků na bázi benzodiazepinů se může vyvinout po opakovaném použití po dobu několika týdnů.

Závislost

Použití benzodiazepinů nebo přípravků na bázi benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychologické závislosti na těchto přípravcích. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a trváním léčby a také je vyšší u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze a/nebo zneužíváním alkoholu, léků nebo drog v anamnéze.

Tito pacienti mají být při užívání hypnotik pod důkladným dohledem.

Jakmile dojde k rozvoji fyzické závislosti, bude náhlé ukončení léčby doprovázeno příznaky z vysazení. Ty mohou být vyjádřeny jako bolesti hlavy nebo svalové bolesti, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, tupost a brnění končetin, hypersenzitivita na světlo, hluk nebo fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Rebound insomnie

Přechodný syndrom, kdy příznaky, které vedly k léčbě benzodiazepiny nebo léky na jejich bázi, se vrací ve zvýrazněné formě a mohou se objevit při vysazení hypnotického léčivého přípravku. Tento syndrom může být doprovázen dalšími reakcemi, mezi něž patří změny nálady, úzkost a neklid.

Je důležité, aby si byl pacient vědom možnosti vzniku rebound fenoménu, a tím minimalizoval úzkost z takových příznaků, pokud by se měly objevit po ukončení podávání léčivého přípravku.

Existují známky, že v případě benzodiazepinů a benzodiazepinových léků s krátkým trváním účinku se mohou manifestovat příznaky z vysazení během dávkovacího intervalu, zejména pokud je dávka vysoká.

Vzhledem k tomu, že riziko příznaků z vysazení (rebound fenomén) se pravděpodobněji vyvine po náhlém přerušení léčby, doporučuje se snižovat dávku postupně.

Amnézie

Benzodiazepiny nebo benzodiazepinům podobné léky mohou vyvolat anterográdní amnézii. Stav se obvykle objevuje několik hodin po požití produktu.

Aby se snížilo toto riziko, je třeba zajistit, aby pacienti mohli spát bez přerušení 8 hodin (viz bod 4.8).

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při užívání benzodiazepinů nebo benzodiazepinům podobných léků se mohou objevovat reakce, jako je neklid, agitace, podrážděnost, agresivita, bludy, vztek, noční můry, halucinace, psychózy, somnambulismus, nevhodné chování, zvýšená nespavost a další nežádoucí behaviorální účinky. Pokud k tomu dojde, užívání přípravku je třeba zastavit. Tyto reakce se s vyšší pravděpodobností vyskytují u starších osob.

Somnambulismus a související chování

U pacientů, kteří užívali zolpidem a nebyli zcela probuzeni, byla hlášena náměsíčnost a s ní související chování, jako je „řízení vozidla při spánku“, příprava a konzumace jídla, telefonování nebo soulož. Riziko výskytu takového chování se zvyšuje při užití zolpidemu s alkoholem a dalšími látkami tlumícími CNS, stejně jako při užití zolpidemu v dávkách převyšujících maximální doporučenou dávku. V případě výskytu takového chování (**například řízení vozidla při spánku**), se důrazně doporučuje ukončit podávání zolpidemu **vzhledem k riziku pro pacienta i pro jiné osoby** (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Těžká zranění

Z důvodu jeho farmakologických vlastností může zolpidem způsobit ospalost a snížit úroveň pozornosti, což může vést k pádům a následně k těžkým zraněním.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší nebo oslabení pacienti mají dostávat nižší dávku: viz doporučená dávka (bod 4.2).

V důsledku myorelaxačního účinku existuje riziko pádů a následně zlomenin kyčle, zejména u starších pacientů, když v noci vstanou.

Pacienti s renální insuficiencí (viz bod 5.2)

I když není úprava dávky nezbytná, je třeba opatrnosti.

Pacienti s chronickou respirační insuficiencí

Při předepisování zolpidem tartrátu je třeba opatrnosti, protože bylo prokázáno, že benzodiazepiny narušují dýchání. Také je třeba zohlednit, že úzkost nebo neklid byly popisovány jako příznak dekompenzované respirační insuficience.

Pacienti s výrazně zhoršenou funkcí jater

Benzodiazepiny a benzodiazepinové léky nejsou indikovány pro léčbu pacientů s těžkou poruchou funkce jater, protože mohou vyvolávat encefalopatii (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Použití u pacientů s psychotickým onemocněním

Benzodiazepiny a přípravky podobné benzodiazepinům nejsou doporučeny jako primární léčba.

Použití u deprese

Tak jako u ostatních sedativ/hypnotik i zolpidem tartrát má být podáván s opatrností pacientům s příznaky deprese. Mohou být přítomné suicidální tendence. Vzhledem k možnosti záměrného předávkování pacientem se má těmto pacientům vydávat nejmenší možné balení léčivého přípravku. Při užívání zolpidem tartrátu se může odhalit dříve existující deprese. Vzhledem k tomu, že nespavost může být příznakem deprese, je třeba u pacienta znovu posoudit, zda nespavost přetrvává.

Níže jsou uvedeny obecné informace o účincích pozorovaných po podání benzodiazepinů nebo jiných hypnotických přípravků, které mají být zohledněny předepisujícím lékařem.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy:

Současné užívání zolpidemu a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky, jako je zolpidem, spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat zolpidem současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat, kvůli možným známkám příznaků respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Použití u pacientů se zneužíváním léků nebo alkoholu v anamnéze:

Benzodiazepiny a přípravky podobné benzodiazepinům se mají podávat s extrémní opatrností u pacientů se zneužíváním alkoholu nebo léků v anamnéze. Tito pacienti mají být pod důkladným dohledem při užívání zolpidem tartrátu **nebo jakéhokoli jiného hypnotika**, protože jsou vystaveni riziku návyku a psychologické závislosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné užívání s alkoholem se nedoporučuje. Sedativní účinek může být zvýšený, pokud se produkt používá v kombinaci s alkoholem. To může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Zohledněte

Kombinace s přípravky tlumícími činnost CNS

Ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku může dojít v případě souběžného užívání s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky/sedativy, antidepresivy, narkotickými analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky.

Užívání zolpidemu s těmito léky může proto zvýšit ospalost a poruchu psychomotorických funkcí v následující den, včetně zhoršené schopnosti řízení (viz bod 4.4 a bod 4.7). U pacientů užívajících zolpidem v kombinaci s antidepresivy včetně bupropionu, desipraminu, fluoxetinu, sertralinu a venlafaxinu byly také hlášeny ojedinělé případy zrakových halucinací.

Současné podávání fluvoxaminu může zvýšit hladinu zolpidemu v krvi, proto se tato kombinace nedoporučuje.

V případě narkotických analgetik může dojít k vystupňování euforie, která může vést ke zvýšení psychologické závislosti.

Opioidy:

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky jako je zolpidem, spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Inhibitory a induktory CYP450

Sloučeniny, které inhibují určité jaterní enzymy (zejména cytochrom P450), mohou zvýšit aktivitu benzodiazepinů a benzodiazepinům podobných látek.

Současné podávání ciprofloxacinu může zvýšit hladinu zolpidemu v krvi, proto se tato kombinace nedoporučuje.

Zolpidem tartrát je metabolizován některými enzymy ze skupiny cytochromu P450. Hlavním enzymem je CYP3A4 s přispěním CYP1A2. Sloučeniny, které inhibují jaterní enzymy, zejména CYP3A4 (např. azolová antimykotika, makrolidová antibiotika a grepová šťáva) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace a zesilovat účinnost zolpidem tartrátu. Farmakodynamický účinek zolpidem tartrátu se snižuje, jestliže se podává s induktorem CYP3A4, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná. Rifampicin indukce metabolismu zolpidem tartrátu, což vede k přibližně 60% snížení maximálních plazmatických koncentrací a případně snížené účinnosti. Podobné účinky lze očekávat také u jiných silných induktorů enzymů cytochromu P450 (např. karbamazepinu a fenytoinu). Ukázalo se, že třezalka tečkovaná má farmakokinetickou interakci se zolpidemem. Průměrné hodnoty C_{max} a AUC byly sníženy (o 33,7 % a o 30 % v uvedeném pořadí) u zolpidemu podaného s třezalkou tečkovanou ve srovnání se zolpidemem podaným samostatně. Současné podání třezalky tečkované může snížit hladinu zolpidemu v krvi, současné používání se nedoporučuje.

Nicméně pokud je zolpidem tartrát podáván s itraconazolem (inhibitor CYP3A4), farmakokinetické a farmakodynamické účinky nejsou výrazněji odlišné. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Souběžné podávání zolpidem tartrátu s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně), což je potentní inhibitor CYP3A4, prodloužilo biologický poločas zolpidem tartrátu, zvýšilo celkovou AUC a snížilo zjevnou perorální clearance při porovnání zolpidem tartrátu s placebem. Celková AUC pro zolpidem tartrát byla snížena středně, pokud se podával s ketokonazolem, zvýšila se 1,83 krát při porovnání se samotným zolpidem tartrátem. Rutinní úprava dávky zolpidem tartrátu není považována za nezbytnou, ale pacienty je třeba upozornit, že použití zolpidem tartrátu s ketokonazolem může zvýšit sedativní účinky.

Vzhledem k tomu, že CYP3A4 hraje důležitou roli v metabolismu zolpidem tartrátu, je potřeba zvážit možné interakce s léčivy, která jsou substráty nebo induktory CYP3A4.

Další léky

Při kombinaci zolpidemu s warfarinem, digoxinem, ranitidinem, nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily zhodnotit bezpečnost zolpidem tartrátu během těhotenství.

I když studie u zvířat neukázaly žádné teratogenní nebo embryotoxické účinky, bezpečnost v těhotenství nebyla u člověka stanovena.

Stejně jako u všech léčiv, je třeba se vyhnout užívání zolpidem tartrátu během těhotenství, zejména během prvního trimestru.

Pokud je přípravek předepsán ženě v plodném věku, je třeba ji upozornit na to, aby kontaktovala svého lékaře s ohledem na přerušení podávání přípravku, pokud má v plánu otěhotnět anebo pokud má podezření na těhotenství.

Pokud je z přesvědčivých zdravotních důvodů zolpidem tartrát podáván během pozdní fáze těhotenství nebo během porodu, je možné v důsledku farmakologického účinku produktu očekávat účinky na novorozence, jako je hypotermie, hypotonie a středně závažná respirační deprese. Byly hlášeny případy těžké neonatální respirační deprese, pokud byl zolpidem tartrát na konci těhotenství použit v kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS.

U novorozenců matek, které užívaly benzodiazepiny nebo benzodiazepinové léky během pozdních stádií těhotenství, se mohou vyvinout příznaky z vysazení v postnatálním období jako důsledek fyzické závislosti.

Kojení

Zolpidem tartrát přechází do mateřského mléka v minimálních množstvích. Zolpidem tartrát se proto nemá používat během kojení, protože účinky u novorozence nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adorma má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Řidiče vozidel a obsluhu strojů je nutno varovat, že přípravek, stejně jako ostatní hypnotika, může ráno po užití způsobovat ospalost, delší reakční čas, závratě, spavost, rozmazané/dvojitě vidění, snížení pozornosti a narušení schopnosti řídit vozidla (viz bod 4.8). Ke snížení tohoto rizika se po užívání zolpidemu doporučuje nejméně 8 hodin odpočinku před řízením vozidel, obsluhou strojů či prací ve výškách.

Po podávání samotného zolpidemu v terapeutických dávkách došlo v minulosti k narušení schopnosti řízení a k „řízení ve spánku“.

Toto riziko se dále zvyšuje při kombinaci zolpidemu s alkoholem a dalšími léky tlumícími činnost CNS (viz bod 4.4 a 4.5). Pacienti mají být upozorněni, aby při užívání zolpidemu nekonzumovali alkohol a neužívali jiné psychoaktivní látky.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující údaje o frekvenci jsou základem pro hodnocení nežádoucích účinků:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Neznámé (četnost není možné odhadnout z dostupných údajů).

Existují důkazy dávkové závislosti nežádoucích účinků v souvislosti s použitím přípravku zolpidem tartrátu, zejména pro určité účinky na CNS a gastrointestinální trakt.

Tyto účinky se zdají být v souvislosti s individuální citlivostí a objevují se častěji během hodiny po užití léčivého přípravku, pokud pacient neulehne ke spánku nebo okamžitě neusne (viz bod 4.2). Také se vyskytují častěji u starších pacientů.

Poruchy imunitního systému

Neznámé: angioneurotický edém

Psychiatrické poruchy

Časté: halucinace, agitovanost, noční můry, deprese (viz bod 4.4).

Méně časté: zmatenost, podrážděnost, neklid, agrese, somnambulismus (viz bod 4.4), euforická nálada.

Vzácné: poruchy libida.

Velmi vzácné: bludy, závislost (po ukončení léčby se mohou objevit abstinenční příznaky nebo opětovné obnovení příznaků).

Neznámé: zlost, psychóza, abnormální chování.

Většina těchto psychiatrických nežádoucích účinků souvisí s paradoxními reakcemi.

Poruchy nervového systému:

Časté: somnolence, bolest hlavy, závrať, zhoršení nespavosti, kognitivní poruchy jako anterográdní amnézie (amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním).

Méně časté: parestázie, třes, narušení pozornosti, poruchy řeči.

Vzácné: snížená úroveň vědomí.

Poruchy oka

Méně časté: diplopie, rozmazané vidění.

Velmi vzácné: porucha zraku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: respirační deprese (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšení jaterních enzymů.

Vzácné: hepatocelulární, cholestatické nebo smíšené poškození jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: porucha chuti k jídlu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: vyrážka, svědění, hyperhidróza.

Vzácné: kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: bolest zad.

Méně časté: myalgie, svalové křeče, svalová slabost.

Infekce a infestace

Časté: infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích.

Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava.

Vzácné: poruchy chůze, pády (zejména u starších pacientů, a pokud nebyl zolpidem užit dle doporučení o užívání) (viz bod 4.4).

Není známo: léková tolerance.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Ve zprávách o předávkování samotným zolpidem tartrátem nebo jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu) se vyskytly poruchy vědomí od somnolence po lehké kóma a závažnější symptomy, včetně hlášení fatálních důsledků. Kromě poruch zraku se může objevit dystonie, ataxie a paradoxní reakce (neklid, halucinace).

Jedinci se zcela zotavili z předávkování dávkami až 400 mg zolpidem tartrátu, 40násobku doporučené dávky.

Léčba

Je třeba poskytnout všeobecnou symptomatickou a podpůrnou léčbu. Dle potřeby je třeba provést okamžitou laváž žaludku. Dle potřeby je třeba podat intravenózní tekutiny. Pokud se stav nezlepší výplachem žaludku, je třeba podat živočišné uhlí k redukci vstřebávání. Je třeba v případě potřeby monitorovat respirační a kardiovaskulární funkce. Sedativní léky je třeba vysadit, i když dojde k excitaci.

Pokud se vyskytnou závažné příznaky, je vhodné podat flumazenil. Bylo hlášeno, že flumazenil má eliminační poločas asi 40 až 80 minut. Pacienti mají být kvůli tomuto krátkému trvání účinku pozorně sledováni; mohou být nutné další dávky flumazenilu. Podávání flumazenilu však může přispět k vzniku neurologických příznaků (křeče).

Při léčbě předávkování jakýmkoliv léčivým přípravkem je třeba mít na paměti, že mohlo být požit více léčivých přípravků najednou. V důsledku vysokého distribučního objemu a vazbě zolpidem tartrátu na proteiny nejsou účinnými opatřeními hemodialýza ani forsírovaná diuréza. Hemodialyzační studie u pacientů s renálním selháním, kteří dostávali terapeutické dávky, ukázaly, že zolpidem tartrát není možné odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, léčiva podobná benzodiazepinům, ATC kód: N05C F02

Zolpidem tartrát je imidazopyridin, který se přednostně váže na podjednotku receptoru omega-1 (také známý jako benzodiazepinová-1 podjednotka), která odpovídá receptorům GABA-A obsahujícím podjednotku alfa-1, zatímco benzodiazepiny se neselektivně váží na podjednotku jak omega-1 tak i omega-2. Modulace chloridového aniontového kanálu přes tento receptor vede ke specifickým sedativním účinkům projevujícím se při podání zolpidem tartrátu. Proti těmto účinkům působí benzodiazepinový antagonist flumazenil.

U zvířat: Selektivní vazba zolpidem tartrátu na receptory omega-1 může vysvětlit prakticky úplnou absenci myorelaxačních a antikonvulzivních účinků hypnotických dávek u zvířat, které se obvykle projevují u benzodiazepinů, které nejsou selektivní pro místa omega-1.

U člověka: zolpidem tartrát snižuje latenci spánku a počet probuzení a prodlužuje dobu spánku a jeho kvalitu. Tyto účinky jsou spojeny s charakteristickým profilem EEG, který se liší od profilu benzodiazepinů. Ve studiích, které měřily procentní podíl času stráveného v každém spánkovém stupni, se obecně ukázalo, že zolpidem tartrát zachovává fáze spánku. Při doporučené dávce nemá zolpidem tartrát žádný vliv na dobu paradoxního spánku (REM). Zachování hlubokého spánku (fáze 3 a 4 – pomalé spánkové vlny) lze vysvětlit selektivní vazbou zolpidem tartrátu na omega-1. Všechny identifikované účinky zolpidem tartrátu lze zvrátit podáním benzodiazepinového antagonisty flumazenilu.

Randomizované studie přinesly pouze přesvědčivé důkazy o účinnosti 10 mg zolpidemu.

V randomizované dvojité zaslepené studii u 462 zdravých dobrovolníků mladšího či středního věku s přechodnou nespavostí se při podání 10 mg zolpidemu snížil průměrný čas do usnutí o 10 minut oproti placebo, u 5 mg zolpidemu to byly 3 minuty.

V randomizované dvojité zaslepené studii u 114 pacientů mladšího či středního věku s chronickou nespavostí byl průměrný čas do usnutí při podání 10 mg zolpidemu o 30 minut kratší než u placebo, u 5 mg zolpidemu to bylo 15 minut.

U některých pacientů může být účinná i nižší dávka 5 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost zolpidemu nebyla u dětí mladších 18 let stanovena. V randomizované, placebem kontrolované studii u 201 dětí ve věku 6 - 17 let s nespavostí spojenou s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) se neprokázala účinnost zolpidemu 0,25 mg/kg/den (s maximální dávkou 10 mg/den) v porovnání s placebem. Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky pozorované u zolpidemu oproti placebo zahrnovaly psychiatrické a nervové poruchy – závratě (23,5 % versus 1,5 %), bolest hlavy (12,5 % versus 9,2 %) a halucinace (7,4 % versus 0 %) (viz body 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zolpidem má rychlou absorpci a nástup hypnotického účinku.

Biologická dostupnost je 70 % po perorálním podání. Vykazuje lineární kinetiku v terapeutickém dávkovém rozmezí. Terapeutická plazmatická hladina je mezi 80 a 200 ng/ml. Vrcholová plazmatická koncentrace je dosažena mezi 0,5 až 3 hodinami po podání.

Distribuce

Distribuční objem u dospělých je $0,54 \pm 0,02$ l/kg a snižuje se na $0,34 \pm 0,05$ l/kg u výrazně starších osob.

Rozsah vazby na proteiny je $92,5 \% \pm 0,1 \%$. Metabolismus prvního průchodu játry je přibližně 35 %. U opakovaného podání bylo prokázáno, že nemodifikuje vazbu na proteiny, což znamená nepřítomnost kompetice mezi zolpidem tartrátem a jeho metabolity na vazebná místa.

Metabolismus

Zolpidem tartrát se metabolizuje prostřednictvím několika enzymů cytochromu P450 v játrech, přičemž hlavním enzymem je CYP3A4 s přispěním CYP1A2. Vzhledem k tomu, že CYP3A4 hraje důležitou roli v metabolismu zolpidem tartrátu, mají být zvažovány možné interakce s léčivy, které jsou substráty nebo induktory CYP3A4.

Eliminace

Poločas eliminace je krátký s průměrnou dobou 2,4 hodiny ($\pm 0,2$ hod) a trváním účinku až 6 hodin. Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a jsou eliminovány močí (56 %) a stolicí (37 %).

Ve studiích bylo prokázáno, že zolpidem tartrát nelze odstranit dialýzou.

Další zvláštní populace

U pacientů s renální insuficiencí je pozorováno střední snížení clearance (bez ohledu na možnou dialýzu). Další farmakokinetické parametry nejsou ovlivněny.

U starších pacientů a pacientů s poruchou jater jsou koncentrace v plazmě zvýšeny.

U starších pacientů byla pozorována snížená clearance. U skupiny pacientů ve věku 81 – 95 let se maximální plazmatická koncentrace zvýšila o asi 80 % bez významné změny poločasu eliminace.

U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno 5násobné zvýšení AUC a 3násobné zvýšení biologického poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Retardace fetálního vývoje a fetotoxické účinky u potkanů a králíků byly pozorovány pouze při dávkách výrazně vyšších, než je maximální dávka u člověka. Nevyskytly se žádné známky teratogenního potenciálu.

Plodnost:

V reprodukční studii u potkanů se nevyskytl účinek na fertilitu u samců nebo samic po denních perorálních dávkách 4 až 100 mg báze/kg nebo 5 až 130 násobku doporučené dávky u člověka v mg/m²

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hypromelóza
Magnesium-stearát
Potahová soustava Y-1-7000 bílá, obsahující:
Hypromelóza
Makrogol 400
Oxid titaničitý E 171

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou balené v průhledných protlačovacích PVC/Al blistrech.

Velikost balení je 10, 20 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

57/090/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 01. 02. 2012

Datum prodloužení registrace: 14. 04. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

09. 10. 2018