

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zolpinox 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje zolpidemi tartras 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 83 mg monohydrátu laktosy a 0,126 - 0,189 mg sodíku v 1 potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis: Bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4. 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

Zolpidem působí rychle, a proto se podává bezprostředně před ulehnutím nebo po ulehnutí. Přípravek má být užíván pouze v případech, kdy lze zajistit dostatečnou délku spánku (8 hodin).

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.

Léčba má být co nejkratší a nemá překročit čtyři týdny, a to včetně období, kdy dochází ke snižování dávky.

V nezbytných případech je možné prodloužení podávání přípravku nad maximální dobu léčby, ale pouze po opětovném zhodnocení stavu pacienta, jelikož riziko závislosti a zneužití se zvyšuje s délkou léčby (viz bod 4.4).

Zvláštní populace:

Pediatrická populace:

Vzhledem k nedostatku dat o použití přípravku Zolpinox u věkové skupiny do 18 let se podávání v této věkové skupině nedoporučuje. Dostupné výsledky placebem kontrolovaných studií jsou uvedeny v bodě 5.1.

Starší nebo oslabení pacienti:

Starší nebo oslabení pacienti mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, proto se v těchto případech doporučuje podání pouze 5 mg (polovina tablety). Celková dávka zolpidemu nesmí překročit 10 mg.

Porucha funkce jater:

Clearance a metabolismus zolpidemu jsou sníženy při jaterním selhání. Těmto pacientům, stejně jako starším pacientům, se má začít podávat dávka 5 mg. Starším pacientům se má věnovat zvláštní pozornost. Pokud není dosaženo dostatečné klinické odpovědi a lék je dobře snášen, lze u dospělých (mladších 65 let) dávku zvýšit na 10 mg.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- těžká jaterní nedostatečnost
- akutní a/nebo těžká respirační nedostatečnost
- syndrom spánkové apnoe
- myasthenia gravis

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tam, kde je to možné, se má před podáním hypnotika stanovit a léčit příčina nespavosti. Pokud nedojde k potlačení nespavosti po 7-14 dnech léčby, může to znamenat přítomnost primárního psychiatrického onemocnění. Stav nemocného má být v pravidelných intervalech pečlivě přehodnocován.

Dechová nedostatečnost

Hypnotika mohou tlumit aktivitu dechového centra, zolpidem je proto třeba předepisovat opatrně pacientům se sníženou respirační funkcí (viz bod 4.8). Studie u zdravých osob nebo u pacientů s lehkou až středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí však dosud tlumivý účinek zolpidemu neprokázaly.

Riziko plynoucí ze souběžného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Zolpinox a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo podobná léčiva (jako přípravek Zolpinox), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Zolpinox 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 známám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich okolí, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Podání zolpidemu pacientům s těžkou poruchou funkce jater může přispět ke vzniku encefalopatie, proto se přípravek těmto pacientům nesmí podávat (viz bod 4.2, 4.3 a 4.8).

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Psychotická onemocnění

Hypnotika jako např. zolpidem nejsou doporučena k primární léčbě psychotických onemocnění.

Amnézie

Sedativa a hypnotika jako např. zolpidem mohou vyvolat anterográdní amnézii, ke které dochází nejčastěji několik hodin po podání přípravku. Aby se snížilo toto riziko, je třeba zajistit, aby pacienti mohli spát bez přerušování 8 hodin (viz bod 4.8).

Myšlenky na sebevraždu / pokus o sebevraždu / sebevražda a deprese

Zolpidem, stejně jako ostatní benzodiazepiny a jim podobné látky, se má podávat opatrně pacientům s příznaky deprese a se sebevražednými sklony v anamnéze. Pacientům se sebevražednými sklony se má vzhledem k riziku záměrného předávkování předepisovat nejmenší možné balení přípravku. Během léčby zolpidemem může být odhalena dříve existující deprese. Protože nespavost může být projevem deprese, má být v případě trvání nespavosti stanovená diagnóza přehodnocena. Několik epidemiologických studií ukazuje na zvýšený výskyt sebevražd a sebevražedných pokusů u pacientů, bez ohledu na to, zda trpí depresí, či nikoliv, jsou-li léčeni benzodiazepiny a jinými hypnotiky včetně zolpidemu. Kauzální souvislost nebyla stanovena.

Jiné psychiatrické a "paradoxní" reakce

Při podávání sedativ a hypnotik, jako je zolpidem, se mohou vyskytnout příznaky, jako je neklid, zhoršení nespavosti, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychóza, abnormální chování a další nežádoucí poruchy chování. Pokud dojde k výskytu takových stavů, má být podávání přípravku přerušeno. Vyšší pravděpodobnost výskytu těchto projevů je u starších nemocných.

Somnambulismus a související chování

U pacientů, kteří užívali zolpidem a nebyli zcela probuzeni, byla hlášena náměsíčnost a s ní spojené chování, jako např. „řízení vozidla ve spánku“, příprava a konzumace jídla, telefonování nebo soulož. Pacient si tuto činnost zpětně nepamatoval. Riziko výskytu takového chování se zvyšuje při užití zolpidemu s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu), stejně jako při překročení maximální doporučené dávky zolpidemu. V případě výskytu takového chování musí být z důvodu rizika pro pacienta i pro okolí zváženo přerušování léčby zolpidemem (viz body 5.1 a 4.8).

Tolerance

Při opakovaném užívání krátkodobě působících benzodiazepinů a jim podobných látek, jako je zolpidem, se v průběhu několika týdnů může vyvinout určitá ztráta hypnotického účinku.

Závislost

Podávání benzodiazepinů a jim podobných látek, jako je zolpidem, může vést k rozvoji fyzické i psychické závislosti. Riziko zneužití a závislosti stoupá s dávkou a délkou léčby a je vyšší u pacientů s anamnézou psychiatrických onemocnění a/nebo závislosti na alkoholu, návykových látkách nebo lécích. Pacienti s anamnézou závislosti na alkoholu, návykových látkách nebo lécích mohou zolpidem užívat jen s maximální opatrností.

Při vzniku fyzické závislosti je náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky, jako jsou např. bolest hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech může dojít k následujícím projevům:

derealizace, depersonalizace, hyperakuze, parestezie, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Návrat nespavosti

Při vysazení léčby benzodiazepiny a jim podobnými látkami se mohou znovu objevit příznaky, které k léčbě vedly, a to ve zvýšené intenzitě. Přítomny mohou být i další reakce, včetně změn nálady, úzkosti a neklidu.

Je důležité, aby pacient o této možnosti věděl a neměl obavy, pokud po vysazení přípravku k těmto příznakům dojde. V případě benzodiazepinů a jim podobných látek s krátkodobým účinkem mohou vzniknout abstinenční příznaky i během intervalu mezi dávkami.

Porucha psychomotorických funkcí v následující den

Zolpidem, stejně jako další sedativa/hypnotika, má tlumivý 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 užit najednou bezprostředně před spaním a během téže noci neužívat další.

Závažná poranění

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může zolpidem způsobovat ospalost a snižovat pozornost, což může vést k pádům a následně k závažným poraněním.

Pacienti se syndromem dlouhého QT intervalu

In vitro studie prokázala, že v experimentálních podmínkách za použití velmi vysokých koncentrací může dojít k redukci aktivity draslíkových kanálů vztahující se k hERG.

Nejsou známy možné následky této skutečnosti u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. Jako preventivní opatření se u pacientů se známým vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu doporučuje při léčbě zolpidemem pečlivě zvážit poměr mezi přínosem a rizikem.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol

Nedoporučuje se současné podávání s alkoholem.

Při podání přípravku v kombinaci s alkoholem může dojít ke zvýšení sedativního účinku, což ovlivňuje schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

Kombinace s přípravky tlumícími činnost CNS

Ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku může dojít v případech současného užívání s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky/sedativy, antidepresivy, opioidními 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 body 4.4 a 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 opioidních analgetik může dojít k větší euforii vedoucí k větší psychické závislosti.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Zolpinox), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí 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

Látky, které inhibují určité jaterní enzymy (zejména cytochrom P450), mohou zesílit účinek některých hypnotik. Zolpidem je metabolizován několika enzymy cytochromu P450, hlavními jsou CYP3A4 a CYP1A2. Farmakodynamický efekt zolpidemu je snížen při současném podání s induktorem CYP3A4, jako je například rifampicin a třezalka tečkovaná. Při podání zolpidemu s třezalkou tečkovanou jsou střední hodnoty C_{max} a AUC nižší (C_{max} o 33,7 % a AUC o 30 %) než při podání samotného zolpidemu. Současné podávání s třezalkou tečkovanou může snížit hladinu zolpidemu v krvi, proto se společné podávání nedoporučuje.

Při podání zolpidemu s itrakonazolem (inhibitor CYP3A4) nedošlo k významné změně farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Současné podání zolpidemu s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně), silným CYP3A4 inhibitorem, prodloužilo eliminační poločas zolpidemu, zvýšilo celkovou AUC a snížilo zdánlivou perorální clearance při srovnání se zolpidemem podávaným společně s placebem. Celková AUC zolpidemu byla při současném podání s ketokonazolem mírně zvýšena, a sice 1,83krát ve srovnání se zolpidemem samotným. Není považováno za nutné upravovat běžnou dávku zolpidemu, ale pacienti by měli být upozorněni, že užívání zolpidemu společně s ketokonazolem může zvýšit sedativní účinky.

Fluvoxamin je silný inhibitor CYP1A2 a mírný až slabý inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Současné podávání s fluvoxaminem může zvýšit hladinu zolpidemu v krvi, proto se společné podávání nedoporučuje.

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

Další léky

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Během těhotenství se nedoporučuje užívat zolpidem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu.

Zolpidem prostupuje placentou.

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 ukončených těhotenství) z kohortových studií neprokázaly po expozici benzodiazepinům během prvního trimestru těhotenství výskyt malformací. Avšak některé případové studie vykazovaly zvýšený výskyt rozštěpu rtu a patra spojený s užíváním benzodiazepinů během těhotenství.

Po podání benzodiazepinů během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství byly popsány případy snížené pohyblivosti plodu a variability fetální srdeční frekvence. Podávání zolpidemu během pozdní fáze těhotenství nebo během porodu bylo vzhledem k farmakologickému působení přípravku spojeno s účinky na novorozence, jako jsou hypotermie, hypotonie, obtíže s krmením a respirační deprese. Byly hlášeny případy těžké neonatální respirační deprese.

U dětí narozených matkám, které chronicky užívaly sedativa/hypnotika během posledních stadií těhotenství, se může vyvinout fyzická závislost a existuje u nich v postnatálním období riziko rozvoje abstinenčních příznaků. V postnatálním období se doporučuje novorozence odpovídajícím způsobem sledovat.

Jestliže je přípravek Zolpinox předepisován ženě ve fertilním věku, musí být upozorněna, aby kontaktovala svého lékaře kvůli vysazení přípravku, pokud plánuje otěhotnět nebo má podezření, že je těhotná..

Kojení

Malé množství zolpidemu prostupuje do mateřského mléka. Podávání zolpidemu kojícím matkám se proto nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zolpinox 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). K 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 body 4.4 a 4.5). Pacienti mají být upozorněni, aby při užívání zolpidemu nekonzumovali alkohol a neužívali jiné psychoaktivní látky.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Jsou prokázány nežádoucí účinky zolpidemu závislé na dávce, zejména některé CNS projevy. Jak je doporučeno v bodě 4.2, teoreticky by měly být menší, pokud je zolpidem podán těsně před spaním nebo po ulehnutí. K těmto nežádoucím účinkům dochází častěji u starších nemocných.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: angioneurotický edém

Psychiatrické poruchy:

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

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

Vzácné: poruchy libida

Velmi vzácné: bludy, závislost (po přerušení léčby může dojít k abstinčním příznakům nebo k opětovnému objevení příznaků po ukončení léčby)

Není známo: zuřivost, psychóza, abnormální chování

Většina z těchto psychiatrických nežádoucích účinků souvisí s paradoxními reakcemi

Poruchy nervového systému:

Časté: somnolence, bolest hlavy, závrať, exacerbovaná insomnie, kognitivní poruchy jako je anterográdní amnézie (amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním)

Méně časté: třes, porucha pozornosti, porucha řeči

Vzácné: snížená úroveň vědomí

Poruchy oka:

Méně časté: diplopie

Není známo: rozmazané vidění

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 hodnot jaterních enzymů

Vzácné: hepatocelulární, cholestatické nebo kombinované poškození jater (viz body 4.2 a 4.3)

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: snížení chuti k jídlu

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: vyrážka, svědění, zvýšené pocení

Vzácné: kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: bolest zad

Méně časté: svalová slabost

Infekce a infestace:

Časté: infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: únava

Vzácné: porucha chůze, pád (hlavně u starších pacientů a dále pokud zolpidem nebyl užíván v souladu s doporučeným dávkováním) (viz bod 4.4).

Není známo: tolerance na lék

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:

V případě předávkování samotným zolpidemem nebo zolpidemem spolu s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu) byly hlášeny poruchy vědomí až kóma a závažnější projevy, někdy i fatální.

Léčba:

Při předávkování se používají obecná symptomatická a podpůrná opatření. Není-li vhodný výplach žaludku, podává se ke snížení vstřebávání aktivní uhlí. Sedativa se podávat nemají dokonce ani při excitovaném stavu pacienta. Při vážných příznacích (sedace, respirační deprese) lze zvážit podání flumazenilu, který však může přispět k neurologickým projevům (křeče).

Zolpidem není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika a sedativa, léčiva podobná benzodiazepinům
ATC kód: N05CF02

Zolpidem je imidazopyridinové hypnotikum, agonista GABA-A receptorů, selektivní pro omega-1 podjednotku tohoto receptoru, také známou jako benzodiazepinová-1 podjednotka.

Zatímco benzodiazepiny se váží neselektivně na všechny tři podjednotky omega receptoru, zolpidem se přednostně váže na omega-1 podjednotku. Tento receptor zprostředkovává změnu kanálu pro chloridové anionty a vyvolává tak specifický sedativní účinek zolpidemu. Účinek lze zvrátit benzodiazepinovým antagonistou flumazenilem.

U zvířat: selektivní vazba zolpidemu na omega-1 podjednotku může vysvětlit úplnou absenci myorelaxačního a antikonvulzivního účinku zolpidemu v hypnotických dávkách, ke kterému normálně dochází po podání benzodiazepinů neselektivních pro omega-1 podjednotku.

U člověka: Zolpidem zkracuje spánkovou latenci a počet probuzení, prodlužuje délku spánku a zlepšuje jeho kvalitu. Tyto účinky jsou doprovázeny typickým EEG nálezem, odlišným od benzodiazepinů. Ve studiích, které sledovaly relativní trvání jednotlivých fází spánku, bylo potvrzeno, že zolpidem zachovává spánkovou architekturu. V doporučených dávkách nemá zolpidem vliv na trvání paradoxního spánku (REM). Zachování hlubokého spánku (fáze III a IV - spánek pomalých vln) může být vysvětleno selektivní vazbou zolpidemu na omega-1 receptory. Všechny zjištěné účinky zolpidemu jsou reverzibilní při použití antagonisty benzodiazepinu 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 a hyperaktivitou (ADHD) se neprokázala vyšší účinnost zolpidemu v dávce 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 – závrať (23,5 % versus 1,5 %), bolest hlavy (12,5 % versus 9,2 %) a halucinace (7,4 % versus 0 %) (viz body 4.2 a 4.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku.

Distribuce

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 0,5 a 3 hodinami. Po perorálním podání je biologická dostupnost 70 %, daná středním stupněm first-pass metabolismu.

Biotransformace

Vazba na bílkoviny činí $92,5 \pm 0,1$ %. Distribuční objem u dospělých je $0,54 \pm 0,02$ l/kg a u velmi starých pacientů se snižuje na $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a vylučují se do moči (56 %) a do stolice (37 %). Neinterferují s proteinovou vazbou zolpidemu.

Eliminace

Eliminační poločas je krátký, průměrná hodnota je $2,4 \pm 0,2$ hodiny a trvání účinku je až 6 hodin. Farmakokinetický profil zolpidemu je v terapeutickém rozmezí lineární a při opakovaném podání se nemění.

Klinické studie prokázaly, že zolpidem nelze odstranit dialýzou.

Plazmatické koncentrace u starých nemocných a osob s jaterním selháním se zvyšují, u těchto osob může být nutná úprava dávkování.

U pacientů s renální nedostatečností (i dialyzovaných) je clearance mírně snížena. Ostatní farmakokinetické parametry jsou nezměněny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Zolpidem obecně vykazuje nízký stupeň toxicity a většina příznaků u potkanů a opic byla zaznamenána v důsledku zesíleného hypnotického působení zvláště při vysokých dávkách.

Indukce jaterních enzymů, pravděpodobně vlivem adaptivního procesu, byla pozorována u potkanů při dávce $62,5$ mg/kg/den. U opic nebyl zjištěn žádný cílový orgán a dávka 180 mg/kg/den je netoxická.

Zolpidem nebyl genotoxický ve smyslu genových mutací, chromozomálních aberací a DNA reparačních zkoušek. Dlouhodobé (2 roky) studie kancerogenity u potkanů a myši neprokázaly žádné kancerogenní účinky.

Studie reprodukční toxicity byly prováděny při dávkách vyvolávajících vyšší hypnotické působení a větší systémovou expozici než u člověka.

Zolpidem a metabolity prostupují placentou a jsou v malém množství přítomny ve tkáních plodu. V těchto studiích zolpidem nemá teratogenní účinky a neovlivňuje fertilitu a vývoj plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety:

Jádro tablety: Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, mastek, magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelóza, hyprolóza, oxid titaničitý (E 171), mastek

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/průhledný bezbarvý PVC), krabička

Velikost balení: 10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o., náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

57/278/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 9. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 3. 2020