

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Indren 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg zolpidem-tartrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s půlicí rýhou o průměru 7,2 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Indren 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

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 dávku a 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 prodloužit 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

Starší (nad 65 let) nebo oslabení pacienti

Starší nebo oslabení pacienti mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, v těchto případech se doporučuje podání pouze 5 mg.

Dávka může být zvýšena na 10 mg pouze v případě, není-li dosaženo dostatečné klinické odpovědi a lék je dobře snášen.

Porucha funkce jater

Clearance a metabolismus zolpidemu jsou sníženy u pacientů s poruchou funkce jater. U takových nemocných se má začít podávat 5 mg. Starším nemocným se má věnovat zvláštní pozornost.

Zolpidem nesmí být užíván pacienty s těžkou poruchou funkce jater, jelikož může přispívat k encefalopatii (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být požadováno snížit dávku.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Indren se užívá perorálně. Tableta se užívá na lačno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká jaterní insuficience.
- Syndrom spánkové apnoe.
- Myasthenia gravis.
- Akutní a/nebo těžká respirační insuficience.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Délka léčby

Tam, kde je to možné, se má před zahájením podávání hypnotik stanovit a léčit příčina nespavosti. Pokud nedojde k potlačení nespavosti po 7–14 dnech léčby, může to znamenat přítomnost primárního psychiatrického nebo somatického onemocnění, které je třeba vyhodnotit.

Délka léčby nemá přesáhnout 4 týdny, včetně procesu vysazování. Může být užitečné informovat pacienta při zahájení léčby, že léčba bude časově omezena.

Sebevražedné představy/sebevražedné pokusy/sebevražda a deprese

Několik epidemiologických studií ukazuje na zvýšený výskyt sebevražd, sebevražedných pokusů a sebevražedných myšlenek u pacientů, bez ohledu na to, zda trpí depresí, či nikoliv, jsou-li léčeni benzodiazepiny a jinými hypnotiky včetně zolpidemu. Kauzální souvislost nebyla stanovena.

Zolpidem má být podáván s opatrností u pacientů užívajících sedativa a hypnotika a u pacientů vykazujících symptomy deprese. Pacientům se sebevražednými sklony se má vzhledem k riziku záměrného předávkování předepisovat nejmenší možné balení přípravku. Během léčby zolpidemem se může být projevit dříve existující deprese. Protože nespavost může být projevem deprese, musí být v případě trvání nespavosti přehodnocena stanovená diagnóza.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání přípravku Indren 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 látky (jako zolpidem), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat přípravek Indren současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také bod 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace.

V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Porucha psychomotorických funkcí v následující den

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

Při opakovaném užívání sedativ/ hypnotik, jako je zolpidem, se v průběhu několika týdnů může vyvinout určitá ztráta hypnotického účinku.

Závislost

Podávání sedativ/hypnotik jako je zolpidem může vést rozvoji fyzické i psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby a je také vyšší u pacientů s anamnézou psychiatrických onemocnění a/nebo závislosti na alkoholu, návykových látkách nebo lécích. Tito pacienti musí užívat hypnotika pod přísným dohledem.

Při vzniku psychické závislosti je náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenními příznaky. Může se jednat o bolest hlavy nebo svalů, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech může dojít k následujícím projevům: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, znecitlivění a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Návrat nespavosti (rebound fenomén)

Při vysazení léčby hypnotiky se mohou znovu přechodně objevit příznaky, které k léčbě sedativ/hypnotiky vedly, a to ve zvýšené intenzitě. Přítomny mohou být i další reakce, včetně změn nálad, úzkosti a neklidu. Je důležité, aby pacient o této možnosti věděl a neměl obavy, pokud po vysazení přípravku k těmto příznakům dojde. Riziko abstinenního syndromu nebo návratu insomnie je vyšší po náhlém přerušení léčby; proto je doporučeno postupně snižovat dávku podle klinické potřeby. V případě užívání sedativ/hypnotik s krátkou dobou účinku se abstinenní příznaky mohou projevit mezi jednotlivými dávkami, zejména při vysokých dávkách.

Amnézie

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

Jiné psychiatrické a paradoxní reakce

Při podávání sedativ/hypnotik se mohou vyskytnout jiné psychiatrické a paradoxní reakce, jako je neklid, zhoršení nespavosti, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, abnormální chování a další nežádoucí poruchy chování. Pokud k nim dojde, má se podávání zolpidemu přerušit. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u starších pacientů.

Somnambulismus a související chování

U pacientů, kteří užívali zolpidem a nebyli zcela probuzeni, byla hlášena náměšičnost 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 alkoholem a dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém, stejně jako při

překročení maximální doporučené dávky zolpidemu. V případě výskytu takového chování musí být zváženo přerušení léčby zolpidemem (viz body 4.5 a 4.8).

Závažná poranění

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může zolpidem způsobovat ospalost a sníženou úroveň vědomí, což může vést k pádům a následně k závažným poraněním.

Akutní pyelonefritida

Nedávno publikované observační studie ukazují, že zolpidem může potenciálně zvyšovat riziko pyelonefritidy. Toto zvýšené riziko bylo pozorováno u žen. Při předepisování zolpidemu ženám je nutná opatrnost, pokud jde o riziko akutní pyelonefritidy.

Zvláštní populace

Starší pacienti nebo oslabení pacienti

Starší a oslabení pacienti mají užívat nižší dávky. Doporučené dávkování viz bod 4.2.

Porucha respiračního systému

Při předepisování zolpidemu pacientům s chronickou respirační insuficiencí je třeba dbát opatrnosti, protože bylo prokázáno, že hypnotika mohou snižovat intenzitu spontánního dýchání. Je také třeba vzít v úvahu, že úzkost a neklid byly popisovány jako známky zhoršení respirační insuficience.

Porucha funkce jater

Doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce jater viz bod. 4.2.

Benzodiazepiny a benzodiazepinům podobné látky nejsou indikovány k léčbě pacientů s těžkou jaterní insuficiencí, jelikož mohou přispět ke vzniku encefalopatie.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí je nutná opatrnost. Může být nutné snížit dávku (viz body 4.2 a 5.2).

Užití u pacientů s anamnézou zneužívání drog nebo alkoholu

Při předepisování pacientům s anamnézou zneužívání drog nebo alkoholu je nutná maximální opatrnost. Tito pacienti mají být pozorně sledováni, když dostávají zolpidem nebo jiné hypnotikum, protože jim hrozí návyk a psychická závislost.

Užití u pacientů s kardiovaskulárními poruchami

Zolpidem má být používán s opatrností u pacientů s kardiovaskulárními poruchami.

Pacienti se syndromem dlouhého QT intervalu

Srdeční elektrofyziologická studie in vitro prokázala, že v experimentálních podmínkách za použití velmi vysokých koncentrací a pluripotentních kmenových buněk může zolpidem snižovat aktivitu 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.

Psychotická onemocnění

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

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při užívání jiných psychoaktivních látek je nutná opatrnost.

Současné užívání s alkoholem

Současné podávání zolpidemu s alkoholem není doporučeno. Při užití přípravku v kombinaci s alkoholem může být zvýšen sedativní účinek. To ovlivňuje schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Kombinace s přípravky tlumícími činnost CNS

Ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku může dojít v případech současného užívání s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky/sedativy, antidepressivy, 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 bod 4.4 a bod 4.7). U pacientů užívajících zolpidem v kombinaci s antidepressivy včetně bupropionu, desipraminu, fluoxetinu, sertralinu a venlafaxinu byly také hlášeny ojedinělé případy zrakových halucinací.

Flumazenil antagonizuje centrální účinky zolpidemu.

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.

Inhibitory a induktory CYP450

Zolpidem je metabolizován několika jaterními enzymy cytochromu P450, hlavním enzymem je CYP3A4 za kontribuce enzymu CYP2C9. Látky, které inhibují cytochrom P450, mohou zesílit účinek některých hypnotik jako je zolpidem.

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

Při podání zolpidemu s itraconazolem, flukonazolem a vorikonazolem (inhibitory CYP3A4) nedošlo k významné změně farmakokinetických a farmakodynamických vlastností.

Zatímco současné podání zolpidemu s ketokonazolem (silný CYP3A4 inhibitor) snížilo clearance zolpidemu a zlepšilo farmakodynamické účinky zolpidemu. Není nutné upravovat běžnou dávku zolpidemu, ale pacienti mají být upozorněni, že užívání zolpidemu společně s ketokonazolem může zvýšit sedativní účinky. Během léčby ketokonazolem může být zváženo snížení dávky zolpidemu.

Je třeba vzít v úvahu možné interakce s léky, které jsou substráty nebo induktory CYP3A4.

Farmakodynamický účinek zolpidemu se snižuje při současném užívání rifampicinu (induktor CYP3A4). Podle studií byla plocha pod křivkou pro zolpidem snížena o 73 % po rifampicinu a maximální plazmatická koncentrace o 58 %. Současné užívání zolpidemu a rifampicinu je třeba sledovat kvůli snížené účinnosti zolpidemu. Lékař má na základě rozhovoru s pacientem rozhodnout o zvýšení dávky zolpidemu, aby se dosáhlo podobné biologické dostupnosti.

Farmakodynamický účinek zolpidemu je snížen, pokud je podáván s karbamazepinem (induktor CYP3A4). Podle studií karbamazepin snižuje biologickou dostupnost zolpidemu přibližně o 57 %. Současné užívání zolpidemu a karbamazepinu je třeba sledovat kvůli snížené účinnosti zolpidemu. Lékař má na základě rozhovoru s pacientem rozhodnout o zvýšení dávky zolpidemu, aby se dosáhlo podobné biologické dostupnosti.

Opakované podávání třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) snižuje plazmatické koncentrace zolpidemu, pravděpodobně zvýšením aktivity CYP3A4 (biologická dostupnost zolpidemu byla při současném podávání s třezalkou tečkovanou snížena na 70 %). Současné užívání zolpidemu a třezalky tečkované má být sledováno kvůli snížené účinnosti zolpidemu.

Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Indren), 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).

Další léky

Pokud byl zolpidem podáván s ranitidinem, gabapentinem nebo klarithromycinem, nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce.

Interakce chlorpromazinu a zolpidemu není jasná kvůli velmi malé klinické farmakokinetické studii, ale prodloužená eliminace byla pozorována u všech pacientů, kteří užívali oba přípravky.

Při použití se silnými inhibitory proteázy lze zvážit snížení dávky o 50 %.

Inhibitory HIV proteázy, jako je ritonavir, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace zolpidemu s rizikem extrémní sedace a respirační deprese; použití je možné za předpokladu, že je pacient pozorně sledován kvůli možnému nadměrnému sedativnímu účinku.

I když je zolpidem metabolizován prostřednictvím CYP3A, studie lékových interakcí naznačují, že při současném podávání HCV proteázy paritapreviru (ve fixní kombinaci s ritonavirem a ombitasvirem a současně s dasabuvirem) není nutná úprava dávky.

V případě inhibitoru HCV proteázy telapreviru se zdá, že mírně snižuje expozici zolpidemu. Pokud je zolpidem užíván současně s telaprevirem, doporučuje se sledovat hladinu zolpidemu a v případě potřeby upravit dávku.

Existují důkazy, že kofein, zejména ve velkých dávkách, alespoň částečně snižuje sedativní účinek benzodiazepinů. Zdá se, že je to nevýhoda v noci, ale kofein může být užitečný následující ráno, ačkoli nemá být považován za antidotum proti zbytkovému účinku těchto hypnotik.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání zolpidemu během těhotenství se nedoporučuje.

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 nepravidelná 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 (což může vést k nedostatečnému přírůstku tělesné hmotnosti) 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 abstinčních příznaků. V postnatálním období se doporučuje novorozence odpovídajícím způsobem sledovat.

Pokud je přípravek Indren předepsán ženě ve fertilním věku, má být upozorněna, aby v případě, kdy chce otěhotnět nebo se domnívá, že je těhotná, konzultovala vysazení přípravku se svým lékařem.

Kojení

Malé množství zolpidemu (méně než 0,02 %) proniká do mateřského mléka. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/pozastavit léčbu přípravkem Indren, s přihlédnutím k výhodám kojení pro dítě a výhodám léčby pro ženu.

Fertilita

Studie na zvířecích modelech neprokázaly žádné negativní účinky na fertilitu mužů nebo žen. Pozorované účinky byly omezeny na nepravidelné reprodukční cykly a prodloužené předkoitální intervaly spojené s vysokou dávkou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Indren 10 mg 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/dvojité 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 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

Jsou prokázány nežádoucí účinky zolpidemu závislé na dávce, zejména některé CNS projevy.

Teoreticky by měly být menší, pokud je zolpidem podán těsně před spaním nebo po ulehnutí.

K těmto nežádoucím účinkům dochází častěji u starších pacientů.

Zdá se, že tyto účinky jsou spojeny s individuální citlivostí a objevují se častěji během první hodiny následující po požití léku, pokud pacient nejde spát nebo nespí okamžitě (viz bod 4.2).

Následující nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a na základě četnosti výskytu jsou rozděleny na:

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).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy, závrať, exacerbovaná insomnie, kognitivní poruchy jako je anterográdní amnézie (amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním)	parestézie, třes, porucha pozornosti, porucha řeči	snížená úroveň vědomí		
Psychiatrické poruchy	halucinace, agitovanost, noční můry, deprese (viz bod 4.4)	zmatenost, podrážděnost, neklid, agresivita, somnambulismus (viz bod 4.4), euforická nálada	poruchy libida	bludy, závislost (po přerušení léčby může dojít k abstinenčním příznakům nebo k opětovnému objevení příznaků po ukončení léčby)	zuřivost, abnormální chování*
Poruchy oka		dvojité vidění, rozmazané vidění		poruchy zraku	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				respirační deprese (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únavy		poruchy chůze, pády (hlavně u starších pacientů a dále pokud zolpidem nebyl užíván v souladu s doporučeným dávkováním) (viz bod 4.4)		tolerance na lék
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, svědění, hyperhidróza	kopřivka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy	bolest zad	artralgie, myalgie, svalové			

Třídy orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
a pojivové tkáně		křeče, bolest krku, svalová slabost			
Poruchy imunitního systému					angioneurotický edém
Poruchy metabolismu a výživy		porucha chuti k jídlu			
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích				
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení hodnot jaterních enzymů	hepatocelulární, cholestatické nebo kombinované poškození jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4)		

*Většina z těchto psychiatrických nežádoucích účinků souvisí s paradoxními reakcemi.

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. Pacienti se plně zotavili z předávkování více než 400 mg zolpidemu, což odpovídá 40krát vyšší dávce, než je doporučená dávka.

Léčba:

Používají se obecná symptomatická a podpůrná opatření. Je-li to vhodné, má být proveden výplach žaludku. V případě potřeby mají být podávány intravenózní tekutiny. Není-li již vhodný výplach žaludku, podává se ke snížení vstřebávání aktivní uhlí. Je třeba zvážit monitorování respiračních a kardiovaskulárních funkcí na jednotce intenzivní péče. Léky se sedativním účinkem se podávat nemají dokonce ani při excitovaném stavu pacienta.

Při vážných příznacích lze zvážit podání flumazenilu. Flumazenil vykazuje eliminační poločas přibližně 40 až 80 minut. Kvůli tomuto krátkému trvání musí být pacienti pečlivě sledováni; mohou být nutné další dávky flumazenilu. Podávání flumazenilu však může přispět ke vzniku neurologických projevů (spasmy).

Zolpidem není dialyzovatelný. Význam dialýzy při léčbě předávkování nebyl stanoven. Dialýza u pacientů se selháním ledvin, kteří dostávali terapeutické dávky zolpidemu, neprokázala žádné snížení hladin zolpidemu.

Při léčbě předávkování jakýmkoli lékem je třeba vzít v úvahu, že otravu může způsobit několik současně užívaných léků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, hypnotika a sedativa, ATC kód: N05CF02

Mechanismus účinku

Zolpidem je nebenzodiazepinové sedativní hypnotikum, které se primárně váže na receptory kyseliny gama-aminomáselné-A (GABA-A). Endogenní ligand tohoto receptoru, GABA, je hlavním inhibičním neurotransmiterem v centrálním nervovém systému, který se podílí na anxiolýze, sedaci, potlačení epileptických záchvatů a svalové relaxaci. Zolpidem se selektivně váže na podtyp receptoru GABA-A $\omega 1$ a vyvolává farmakodynamické účinky shodné s agonismem benzodiazepinových receptorů (zolpidem však nemá významné antikonvulzivní nebo myorelaxační vlastnosti).

Klinická efektivita a bezpečnost

Randomizované studie prokázaly přesvědčivé důkazy o účinnosti 10 mg zolpidemu. V randomizované dvojité zaslepené studii u 462 zdravých dobrovolníků ve věku do 65 let s přechodnou nespavostí se při podání 10 mg zolpidemu snížil průměrný čas do usnutí o 10 minut oproti placebu, u 5 mg zolpidemu to byly 3 minuty.

V randomizované dvojité zaslepené studii u 114 pacientů s chronickou nespavostí byl průměrný čas do usnutí při podání 10 mg zolpidemu o 30 minut kratší než u placeba, 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 do 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 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 placebu 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 a 4.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku. Po perorálním podání je biologická dostupnost 70 %. Maximální plasmatické koncentrace je dosaženo mezi 0,5 a 3 hodinami po podání 10 mg. Zolpidem vykazuje lineární kinetiku v rozmezí terapeutických dávek.

Byly pozorovány rozdíly ve farmakokinetice zolpidemu v závislosti na věku a pohlaví. U žen může být plasmatická expozice zolpidemu přibližně o 45 % vyšší než u mužů. Je to způsobeno významně nižší clearance ve srovnání s muži (zdánlivá perorální clearance byla 193 u žen a 316 u mužů). Kromě toho zolpidem vykazuje odlišnou farmakokinetiku u starších (věk: 61–85 let) a dospělých (věk: 22–

42 let) pacientů – viditelná perorální clearance u mužů 3,8 vs. 11,0 ml min⁻¹ kg⁻¹, P < 0,01, u žen – 3,0 vs. 5,8 ml min⁻¹ kg⁻¹, P < 0,02. U starších mužů a žen se C_{max} zvýšila; starší muži měli také prodlouženou eliminaci zolpidemu.

Farmakokinetiku zolpidemu může navíc ovlivnit konzumace jídla s vysokým obsahem tuku. Bylo zjištěno, že hladiny zolpidemu v plazmě a systémová expozice jsou v podstatě nižší při podávání po jídle ve srovnání s podáváním nalačno, od 20 minut do 3 hodin po podání dávky. Čtyři hodiny po podání dávky byly plazmatické hladiny zolpidemu vyšší po podání po jídle.

Obecně lze po perorálním podání 10 mg zolpidemu očekávat maximální plazmatickou koncentraci až 220 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem u dospělých pacientů je 0,54 l/kg a klesá na 0,34 l/kg u starších pacientů.

Vazba na plasmatické bílkoviny je 92 %. Metabolismus prvního průchodu játry činí přibližně 35 %. Ukázalo se, že opakované podávání nemění vazbu na bílkoviny, což znamená, že zolpidem není vytlačován z vazebných míst svými vlastními metabolity.

Biotransformace

Zolpidem se kompletně metabolizuje. Nezměněný zolpidem byl nalezen pouze v malém množství (< 1 %) v lidských exkrementech. Byly identifikovány tři metabolity zolpidemu, ale nemají žádnou farmakologickou aktivitu. Zolpidem se metabolizuje prostřednictvím několika jaterních enzymů cytochromu P450, kde hlavním enzymem je CYP3A4 (zodpovědný za přibližně 60 % metabolismu zolpidemu) s přispěním CYP1A2 a 2D6, ale nikoli z 2A6, 2E1 a 2C8. Je třeba vzít v úvahu možné interakce s léky, které jsou substráty nebo induktory CYP3A4.

Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a vylučují se močí (56 %) a stolicí (37 %).

Eliminace

Zolpidem je téměř úplně eliminován transformací na neaktivní produkty v játrech, zejména oxidací methylových skupin na fenylových a imidazopyridinových kruzích na odpovídající karboxylové kyseliny. V moči se nenachází žádný zolpidem nebo malé nezměněné množství. Mezi 0,004 % a 0,019 % z celkové podané dávky se vylučuje do mléka.

Eliminační poločas se pohyboval od 1,5 do 2,4 hodiny u zdravých dobrovolníků; systémová clearance byla 0,26 l/h/kg a distribuční objem byl 0,54 l/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Zolpidem má delší eliminační poločas u starších pacientů a kratší eliminační poločas u dětí. U mužů a žen byla u starších pacientů snížena perorální clearance.

Farmakokinetické údaje obézních lidí se významně neliší od údajů pacientů s normální tělesnou hmotností. Proto nejsou nutná v souvislosti s obezitou žádná zvláštní doporučení ohledně dávkování.

Cirhóza jater a onemocnění ledvin mají tendenci snižovat eliminaci zolpidemu a mohou vyžadovat sníženou dávku.

Farmakokinetika zolpidemu není ovlivněna rasou ani etnickým původem.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Retrospektivní studie spotřeby zolpidemu u psů (přijaté dávky se pohybovaly v rozmezí 0,24 až 21 mg/kg) prokázala jako primární účinek zolpidemu útlum CNS. U některých psů došlo také k paradoxní excitační reakci.

Chronické podávání zolpidemu hlodavcům nevyvolalo toleranci k jeho sedativnímu účinku ani abstinenci příznaky po ukončení léčby a nevyžadovalo podávání flumazenilu. Subchronické podávání zolpidemu u myší však způsobilo nedostatky v lokomoci a abstinenci příznaky podobné

úzkosti. Navíc dlouhodobé podávání zolpidemu, zvyšující dávku (až 32,0 mg/kg jednou denně) paviánům, způsobilo fyzickou závislost a středně těžký abstinenční syndrom.

In vitro a *in vivo* testy (na zvířatech) neprokázaly žádnou mutagenní/genotoxickou aktivitu zolpidemu. Studie *in vivo* na myších neprokázaly kancerogenní potenciál zolpidemu.

Perorální studie zolpidemu u březích potkanů a králíků prokázaly nežádoucí účinky na vývoj potomků pouze v dávkách vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka (10 mg/den). U zvířat byly tyto dávky také toxické pro matku. V těchto studiích nebyl pozorován žádný teratogenní účinek.

Ve studii reprodukce potkanů vedly vysoké dávky zolpidemu (100 mg báze/kg) k nepravidelným cyklům říje a prodloužení předkoitálních intervalů, ale po denních perorálních dávkách 4 až 100 mg báze/kg nebo 5 až 130násobku doporučené dávky u člověka v mg/m². Nebyly pozorovány žádné účinky na jiné parametry fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza 12
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon K 90
kalcium-stearát

Potahová vrstva tablety:

makrogol 8000
hyprolóza
hypromelóza E-5
hypromelóza E-15
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý, průhledný PVC/Al blistr: 10, 20, 50 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 57/097/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 1. 2024