

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zolpidem Viatris 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg zolpidem-tartarátu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 47 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, potahované tablety ve tvaru tobolky z jedné strany označené „ZM“ před půlicí rýhou a „10“ za půlicí rýhou, z druhé strany „G“.

Tabletu lze rozdělit na dvě 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

Trvání léčby

Léčba má být co možná nejkratší. Délka léčby se obecně pohybuje od několika dnů do dvou týdnů s maximální dobou léčby, která nemá překročit včetně doby vysazování čtyři týdny. Proces vysazování je nutné u každého pacienta upravit individuálně.

Stejně jako u jiných hypnotik se dlouhodobé podávání přípravku Zolpidem Viatris nedoporučuje a délka léčby nemá přesáhnout 4 týdny. V určitých případech může být nezbytné prodloužení podávání v délce více než je stanovená maximální doba léčby. To lze ale učinit až po opětovném zhodnocení stavu nemocného, jelikož riziko závislosti a zneužití se zvyšuje s délkou léčby (viz bod 4.4).

Zolpidem působí rychle a má být proto užíván bezprostředně před ulehnutím nebo po ulehnutí. Přípravek se zapíjí tekutinou.

Tento přípravek se smí užívat, pouze pokud je možné zajistit dostatečně dlouhý spánek (8 hodin).

Dávkování

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 pacienti (nad 65 let) nebo oslabení pacienti

Starší nebo oslabení pacienti mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, a proto se doporučuje dávka 5 mg. Doporučená dávka se nemá překračovat.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že je u pacientů s poruchou funkce jater metabolismus a vylučování zolpidemu snižené, je doporučená úvodní dávka 5 mg. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u starších pacientů. U dospělých (pod 65 let věku) lze dávku zvýšit na 10 mg pouze pokud je odpověď na nižší dávku nedostatečná a pokud je přípravek dobře tolerován.

Maximální dávka 10 mg nesmí být v žádném případě u žádného pacienta překročena.

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

K perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Zolpidem je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s těžkou jaterní nedostatečností
- se syndromem spánkové apnoe
- s myastenia gravis
- s akutní a/nebo těžkou respirační nedostatečností
- kteří již v minulosti po užití zolpidemu měli syndrom poruch chování ve spánku, viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Tam, kde je to možné, se má stanovit příčina nespavosti. Před zahájením podávání hypnotik má být provedena léčba základního onemocnění. Pokud nedojde k potlačení nespavosti po 7 - 14 dnech léčby, může to znamenat přítomnost primárního psychiatrického nebo jiného onemocnění, které má být

posouzeno.

Níže jsou uvedeny všeobecné informace vztahující se k účinkům benzodiazepinů a jiných hypnotik, které je třeba brát v úvahu při jejich předepisování.

Tolerance

Při opakovaném podávání krátkodobě působících benzodiazepinů a jim podobných látek po dobu několika týdnů se může vyvinout určitá ztráta hypnotického účinku.

Závislost

Podávání zolpidemu může vést k jeho zneužití a/nebo rozvoji fyzické i psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a trváním léčby. Riziko zneužití a závislosti je zvýšené u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, závislosti na lécích, alkoholu nebo drogách. U těchto pacientů by měl být zolpidem používán jen s maximální opatrností.

Závislost může vzniknout i při terapeutických dávkách a/nebo u jedinců nevykazujících rizikové faktory. Po vzniku fyzické závislosti je náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenními příznaky. Patří mezi ně bolesti hlavy nebo svalové bolesti, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost, podrážděnost a nespavost. V těžkých případech může dojít k následujícím projevům: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace, delirium nebo epileptické záchvaty.

Návrat nespavosti

Při vysazení léčby benzodiazepinů nebo jim podobných látek se mohou znovu objevit příznaky, které k léčbě 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 návratu původních příznaků věděl a neměl obavy, pokud po vysazení přípravku k těmto příznakům dojde. Jsou důkazy, že v případě benzodiazepinů a jim podobných látek s krátkodobým účinkem mohou zvláště při vysokých dávkách vzniknout abstinenní příznaky i během intervalu mezi dávkami.

Jelikož riziko návratu příznaků z vysazení/návratu nespavosti je pravděpodobnější po náhlém přerušení léčby, je doporučeno snižovat dávku postupně.

Délka léčby

Délka léčby má být co možná nejkratší (viz bod 4.2), ale nemá překročit 4 týdny včetně doby vysazování. Prodloužení podávání nemá být prováděno bez opětovného zhodnocení stavu nemocného.

Může být užitečné informovat pacienta při zahájení léčby o jejím omezeném trvání.

Amnézie

Benzodiazepiny a jim podobné látky mohou vyvolat anterográdní amnézii. Ta se vyskytuje obvykle několik hodin po podání zolpidemu. Aby se snížilo toto riziko, je třeba zajistit, aby pacienti mohli spát bez přerušení 8 hodin (viz 4.8).

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při podávání benzodiazepinů a jim podobných látek se vyskytují takové příznaky, jako je neklid,

zvýšená nespavost, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, delirium, somnambulismus a další noční nevědomé chování, jako jedení a řízení automobilu, nevhodné chování a další nežádoucí poruchy chování. Pokud k nim dojde, má se léčba přerušit. Tyto projevy jsou pravděpodobnější u starších nemocných.

Náměsíčnost a přidružené chování

Náměsíčnost a přidružené chování (jako "řízení ve spánku", příprava a konzumace jídla, telefonování, nebo sexuální styk) spojené s amnézií na událost, byly hlášeny u pacientů, kteří užívali zolpidem a nebyli zcela vzhůru. Tyto poruchy se mohou objevit po prvním nebo jakémkoliv dalším užití zolpidemu. V případě, že pacient zaznamená poruchy chování ve spánku, musí být léčba z důvodu rizika pro pacienta i pro okolí ihned ukončena (viz bod 4.3). Užívání alkoholu a jiných léků tlumících CNS spolu se zolpidemem by, jak se zdá, mohlo zvyšovat riziko takového chování. Podobně je tomu v případě užití vyšších než doporučených maximálních dávek. Pokud se u pacientů vyskytne takové chování, naléhavě se doporučuje léčbu zolpidemem ukončit (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Porucha psychomotorických funkcí v následující den

Zolpidem, stejně jako jiná sedativa/hypnotika, má potlačující účinek na CNS. Riziko poruchy psychomotorických funkcí, včetně zhoršené schopnosti řízení, je 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.

Pacienti se syndromem dlouhého QT intervalu

In vitro studie prokázala, že v experimentálních podmínkách za použití velmi vysokých koncentrací zolpidemu 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.

Specifické skupiny pacientů

Starší pacienti

Pacienti vyššího věku a oslabení pacienti mají být léčeni nižšími dávkami (viz bod 4.2).

Vzhledem k myorelaxačnímu a sedativnímu účinku existuje zvláště u starších pacientů riziko pádů a následných úrazů, pokud pacient vstane v noci z postele.

Porucha funkce ledvin

Ačkoli není nutná úprava dávkování, je třeba dbát u pacientů s poruchou funkce ledvin opatrnosti (viz 5.2).

Porucha respiračního systému

Při používání zolpidemu u pacientů s chronickou respirační nedostatečností je třeba dbát opatrnosti, protože benzodiazepiny snižují intenzitu spontánního dýchání. Je také třeba vzít v úvahu, že úzkost

a agitovanost byly popisovány jako známky zhoršení respirační nedostatečnosti.

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy

Současné užívání opioidů s benzodiazepiny a ostatními sedativy/hypnotiky, včetně zolpidemu, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům má být současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky jako je zolpidem, 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 a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a případně jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Benzodiazepiny a jim podobné látky nejsou indikovány k léčbě pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože mohou vyvolat rozvoj encefalopatie.

Použití u pacientů s psychózami

Benzodiazepiny a jim podobné látky nejsou doporučeny k primární léčbě.

Deprese a sebevražda

Benzodiazepiny a jim podobné látky nemají být používány samostatně k léčbě deprese nebo úzkosti spojené s depresí (u těchto pacientů může dojít k zvýšení rizika sebevraždy) a u pacientů se sebevražednými sklony v anamnéze. Zolpidem má být podáván s opatrností u pacientů s příznaky deprese. Mohou se vyskytnout sebevražedné tendence. Vzhledem k možnosti záměrného předávkování má být pacientům se sklonek k depresím předepisováno nejmenší možné množství přípravku. Při léčbě zolpidemem se může projevit dosud skrytá deprese. Protože může být nespavost příznakem deprese, má být stav pacienta znovu posouzen v případě, že deprese přetrvává.

Několik epidemiologických studií poukazuje na zvýšený výskyt sebevražd a sebevražedných pokusů u pacientů léčených benzodiazepiny a jim podobným látkám včetně zolpidemu, bez ohledu na to, zda trpí či netrpí depresí. Příčinný vztah nebyl prokázán.

Použití u pacientů s anamnézou závislosti na alkoholu nebo drogách

Benzodiazepiny a jim podobné látky mají být používány se zvýšenou opatrností u pacientů s anamnézou závislosti na alkoholu nebo drogách. Tito pacienti mají být při užívání zolpidemu pod pečlivým dohledem, protože u nich existuje riziko návyku a psychické závislosti.

Pacienti s intolerancí galaktózy

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvýšená opatrnost je třeba při používání spolu s jinými psychoaktivními přípravky.

Nedoporučuje se současné podávání s alkoholem. Při podání zolpidemu v kombinaci s alkoholem může

být zvýšen sedativní účinek. To ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Kombinace s přípravky tlumícími činnost CNS

Ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku může dojít v případě současného 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 poruchy psychomotorických funkcí v následující den, včetně zhoršené schopnosti řízení (viz bod 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.

Fluvoxamin je silný inhibitor CYP1A2 a mírný až středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Současné podávání fluvoxaminu může zvýšit hladiny zolpidemu v krvi, proto se tato kombinace nedoporučuje.

V případě narkotických analgetik může dojít k zesílení pocitu euforie, což může vést k větší psychické závislosti.

Zdá se, že zolpidem tartrát interaguje se sertralinem. Tato interakce může způsobit zvýšenou ospalost. Byly také hlášeny ojedinělé případy vizuálních halucinací.

Opioidy

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky jako je zolpidem, 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

Zolpidem je metabolizován některými enzymy cytochromu P450. Hlavním enzymem je CYP3A4; roli ale hraje i CYP1A2. Vzhledem k tomu, CYP3A4 hraje důležitou roli v metabolismu zolpidem tartrátu je třeba vzít v úvahu možné interakce s léky, které jsou substráty nebo induktory CYP3A4.

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

Farmakodynamický efekt zolpidemu je snížen při současném podání s induktorem CYP3A4, jako je například rifampicin a třezalka tečkovaná. U třezalky tečkované byla prokázána interakce se zolpidemem. Při podání zolpidemu s třezalkou tečkovanou jsou střední hodnoty C_{max} a AUC nižší (C_{max} o 33,7 % a AUC o 30,0 %) než při podání samotného zolpidemu. Současné podávání s třezalkou tečkovanou může snížit hladinu zolpidemu v krvi, společné podávání se proto nedoporučuje. Rifampicin (induktor enzymu CYP3A4) indukuje metabolismus zolpidemu, což vyvolává přibližně 60% snížení maximálních plazmatických koncentrací a snad i snížení účinnosti. Podobné účinky je možné očekávat také u jiných silných induktorů cytochromu P450. Nicméně když byl zolpidem podáván s itrakonazolem (inhibitor CYP3A4), nedošlo k výrazné změně jeho farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Současné podávání zolpidemu s ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) (200 mg dvakrát denně), prodloužilo poločas eliminace zolpidemu, zvýšilo celkové AUC a snížilo clearance po perorálním podání ve srovnání s kombinací zolpidem a placebo. Celková AUC zolpidemu se při současném podávání s ketokonazolem zvýšila o faktor 1,83 ve srovnání s monoterapií zolpidemem. Běžně není nutné zvažovat úpravu dávky, ale pacienti mají být poučeni, že používání zolpidemu s ketokonazolem

může zvýšit sedativní účinky.

Další léčivé přípravky

Při kombinaci zolpidemu s warfarinem, haloperidolem, digoxinem nebo ranitidinem nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce. Společné podávání chlorpromazinu nemění farmakokinetiku zolpidemu, ale zolpidem způsobuje snížení C_{max} a eliminační poločas se prodlužuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pro umožnění hodnocení bezpečnosti zolpidemu během těhotenství a kojení nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Těhotenství

Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly teratogenní nebo embryotoxický účinek, u lidí dosud nebyla stanovena bezpečnost podávání v těhotenství. Zolpidem tudíž nemá být používán v těhotenství, zvláště během prvního trimestru.

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.

Pokud je z naléhavých lékařských důvodů podáván zolpidem v pozdní fázi těhotenství nebo při porodu, lze vzhledem k farmakologickému účinku dané látky očekávat ovlivnění novorozence, jako je hypotermie, hypotonie, obtíže s krmením a deprese dechu. Byly hlášeny případy závažné dechové tísně novorozence.

U novorozenců, kteří se narodili matkám užívajícím chronicky benzodiazepiny nebo jim podobné látky během poslední fáze těhotenství se mohou v postnatálním období vyvinout příznaky z vysazení, které jsou důsledkem fyzické závislosti. V postnatálním období se doporučuje novorozence odpovídajícím způsobem sledovat.

Pokud je zolpidem předepsán ženě ve fertilním věku, má jí být doporučeno, aby v případě, kdy chce otěhotnět nebo se domnívá, že je těhotná, konzultovala vysazení zolpidemu se svým lékařem.

Kojení

Zolpidem proniká v malém množství do mateřského mléka. Účinky na dítě nebyly zkoumány. Kojící matky tedy nemají zolpidem užívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zolpidem Viatrix má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Řidiče vozidel a obsluhu strojů je nutno varovat, že u přípravku, stejně jako u ostatních hypnotik, může existovat riziko ospalosti, delšího reakčního času, závratí, spavosti, rozmazaného/dvojitého vidění, snížené

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 v polospánku“.

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

Tyto účinky jsou zřejmě závislé na citlivosti jednotlivců a objevují se častěji během jedné hodiny po užití přípravku, pokud pacient nejde spát nebo okamžitě neusne (viz 4.2).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky podle následujících kategorií:

Velmi časté (>1/10); časté (>1/100; <1/10); méně časté (>1/1000; <1/100); vzácné (>1/10000; <1/1000); velmi vzácné (<1/10000) včetně ojedinělých případů; není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

Existují důkazy o vztahu dávky a výskytu nežádoucích účinků, zejména těch postihujících CNS a gastrointestinálních účincích. Teoreticky by měl být jejich výskyt nižší, pokud je zolpidem užit až těsně před spaním. Nejčastější jsou u starších pacientů.

Třída orgánových systémů (SOC)	Četnost výskytu				
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních a dolních dýchacích cest				
Poruchy imunitního systému					Angioneurotické edémy
Psychiatrické poruchy	Halucinace, agitovanost, noční můry, deprese, (viz bod 4.4)	Podrážděnost, zmatenost, neklid, agresivita, náměšičnost a poruchy chování ve spánku (viz bod 4.4), euforická nálada	Poruchy libida	Bludy, závislost (po ukončení léčby se mohou objevit příznaky z vysazení nebo rebound fenomén)	Hněv, psychóza, abnormální chování, delirium (viz bod 4.4)

Třída orgánových systémů (SOC)	Četnost výskytu				
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému	Somnolence, bolest hlavy, závratě, zesílení nespavosti, kognitivní poruchy jako anterográdní amnézie (projevy amnézie mohou být spojené s nevhodným chováním)	Tremor, poruchy pozornosti, poruchy řeči			Snížená úroveň vědomí
Poruchy oka		Dvojité vidění			Rozmazané vidění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Respirační deprese (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha				
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů	Hepatocelulární, cholestatické nebo smíšené poškození jater (viz body 4.2 a 4.3)		
Poruchy metabolismu a výživy					Snížená chuť k jídlu
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, hyperhidróza	Kopřivka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Svalová slabost			
Obecné poruchy a reakce v místě aplikace	Únava		Paradoxní reakce, poruchy chůze, pády (zejména u starších osob a v případech, kdy není zolpidem užíván v souladu s preskripčními doporučeními) (viz bod 4.4)		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

Příznaky

Při popsáných případech předávkování samotným zolpidemem nebo v kombinaci s jiným přípravkem tlumícím CNS (včetně alkoholu) se poruchy vědomí pohybovaly od spavosti až po kóma a byly hlášeny i smrtelné případy.

Léčba

Používají se obecná symptomatologická a podpůrná opatření. V případě nutnosti je třeba provést okamžitý výplach žaludku. Dle potřeby se intravenózně podávají tekutiny. Není-li vhodný výplach žaludku, podává se ke snížení vstřebávání aktivní uhlí. Je třeba zvážit monitorování respiračních a kardiovaskulárních funkcí. Sedativa se nemají podávat dokonce ani při excitovaném stavu pacienta.

Při vážných příznacích lze zvážit podání flumazenilu. Uvádí se, že počas vylučování flumazenilu je asi čtyřicet až osmdesát minut. Vzhledem k tomuto krátkému účinku mají být pacienti pod pečlivým pozorováním a podání další dávky flumazenilu může být nezbytné. Podání flumazenilu nicméně může, napomoci rozvoji neurologických příznaků (křečí).

Vzhledem k vysokému distribučnímu objemu a vazbě na plazmatické proteiny nejsou hemodialýza a forsírovaná diuréza účinné.

Při léčbě předávkování jakýmkoli přípravkem požitím nutné zvážit možnost použití více léků najednou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypnotika a sedativa, látky mající vztah k benzodiazepinům

ATC kód: N05CF02.

Zolpidem tartrát je imidazopyridin, který se přednostně váže na podtyp receptoru omega-1 (také známý jako subtyp benzodiazepin-1), který odpovídá GABA - A receptoru, který obsahuje alfa-1 subjednotku, zatímco benzodiazepiny se neselektivně váží na omega-1 i omega-2 podtypy. Modulace kanálu pro chloridové anionty prostřednictvím tohoto receptoru vede ke specifickým sedativním účinkům zolpidemu. Tyto účinky lze zvrátit použitím flumazenilu - antagonisty benzodiazepinu.

U zvířat: selektivní vazba zolpidem tartrátu na omega-1 receptory může vysvětlovat praktickou nepřítomnost myorelaxačních a antikonvulzivních účinků hypnotických dávek u zvířat ke kterým běžně

při expozici benzodiazepinům, které nejsou omega-1 selektivní.

U člověka: zolpidem tartrát snižuje spánkovou latenci a počet probuzení, a prodlužuje trvání spánku a zvyšuje kvalitu spánku. Tyto účinky jsou spojeny s charakteristickým profilem EEG, odlišným od benzodiazepinů. Ve studiích, které měří procento času stráveného v každé fázi spánku, se u zolpidemu obecně prokázalo zachování stádií spánku. Při doporučené dávce, nemá zolpidem tartrát vliv na trvání paradoxního spánku (REM). Zachování hlubokého spánku (fáze 3 a 4 - pomalé vlny spánku) může být vysvětleno selektivní omega-1 vazbou zolpidemu. Všechny zjištěné účinky zolpidem tartrátu lze zvrátit použitím antagonisty benzodiazepinu flumazenilu.

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

V randomizované, dvojitě 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, dvojitě 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 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 bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku. Po perorálním podání je biologická dostupnost 70 %. Zolpidem má při terapeutickém rozmezí dávkování lineární kinetiku. Terapeutická plazmatická hladina se pohybuje mezi 80 a 200 ng/ml. Maximální plazmatické hladiny jsou dosaženy za 0,5 – 3 hodiny po podání.

Distribuce

Distribuční objem u dospělých je 0,54 l/kg a u starších nemocných se snižuje na 0,34 l/kg.

Vazba na plazmatické proteiny je 92 %. First-pass metabolismus v játrech je přibližně 35 %. Při opakovaném podávání se nemění vazba na plazmatické proteiny, což naznačuje, že zolpidem a jeho metabolity o vazebná místa nesoutěží.

Eliminace

Eliminační poločas je krátký, průměrná hodnota je 2,4 hodiny a trvání účinku je až 6 hodin.

Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a vylučují se do moči (56 %) a do stolice (37 %).

Klinické studie prokázaly, že zolpidem nelze odstranit dialýzou.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální nedostatečností (včetně dialyzovaných) je pozorováno mírné snížení clearance. Ostatní farmakokinetické parametry jsou nezměněny.

Starší pacienti

U starších a u pacientů s poruchou funkce jater je biologická dostupnost zolpidemu zvýšená. Clearance je snížena a eliminační poločas je prodloužený (přibližně 10 hodin).

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno pětinašobné zvýšení AUC a trojnásobné zvýšení eliminačního poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Zolpidem má obecně nízkou toxicitu. Většina účinků u potkanů a opic byla důsledkem zvýšeného hypnotického účinku, a to zejména při vysokých dávkách.

U potkanů byla při dávce 62,5 mg / kg / den pozorována indukce jaterních enzymů, pravděpodobně v důsledku adaptivních procesů. U opic nebyly identifikovány žádné cílové orgány a dávka 180 mg/kg/den nebyla toxická.

Zolpidem nebyl genotoxický v studiích genových mutací, chromozomálních aberací a reparace DNA. Dlouhodobé (2 roky) studie karcinogenity u potkanů a myši nepřinesly žádné důkazy o karcinogenních účincích.

Studie reprodukční toxicity byly prováděny za použití dávky indukujících vyšší hypnotický účinek a větší systémovou expozici než u lidí.

Zolpidem a jeho metabolity procházejí placentou a nalézají se v malých množstvích v tkáních plodu.

V těchto studiích neměl zolpidem teratogenní účinky a neměl žádný vliv na plodnost nebo vývoji plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

Potahová vrstva

Hypromelóza, oxid titaničitý (E171), polysorbát 80 (E433), makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 nebo 250 potahovaný tablet v PVC/Al blistrech nebo obalech z PE s vysokou hustotou s PP uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 10. 2024

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 11. 2024

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

57/250/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 8. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 1. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2024