

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SANVAL 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg zolpidémium-tartarátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 0,2016 mg sodíka.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 60 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SANVAL 10 mg je indikovaný dospelým na krátkodobú liečbu insomnie v situáciách, v ktorých insomniá spôsobuje únavu alebo vyčerpanosť pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dĺžka liečby má byť čo najkratšia. Nemá trvať dlhšie ako štyri týždne, vrátane procesu znižovania dávky.

V určitých prípadoch môže byť potrebné predĺženie maximálnej doby liečby; ak je to tak, nemá sa to uskutočniť bez prehodnotenia stavu pacienta, pretože riziko zneužívania a závislosti sa zvyšuje s dĺžkou liečby (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí

Liek sa má užiť jednorazovo a nemá sa znovu užívať počas tej istej noci.

Odporúčaná denná dávka pre dospelých je 10 mg, ktorú je potrebné užiť tesne pred spaním. Má sa použiť čo najnižšia účinná denná dávka zolpidému, maximálne však 10 mg.

Starší pacienti

U starších alebo oslabených pacientov, ktorí môžu byť zvlášť citliví na liek sa odporúča dávka 5 mg. Táto dávka sa zvýši na 10 mg len v prípade, že účinok nie je dostatočný a liek je dobre znášaný.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene, u ktorých sa liečivo metabolizuje pomalšie ako u zdravých jedincov, sa odporúča dávka 5 mg. Táto dávka sa zvýši na 10 mg len v prípade, že účinok nie je dostatočný a liek je dobre znášaný.

Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.4).

Chronická respiračná nedostatočnosť

Odporúča sa nižšia dávka (pozri časť 4.4).

Celková dávka zolpidému nesmie u pacienta prekročiť 10 mg.

Pediatrická populácia

Zolpidém sa neodporúča na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov, vzhľadom na nedostatok údajov u tejto vekovej skupiny. Dostupné údaje z placebo kontrolovaných klinických štúdií sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podávania

SANVAL sa má užiť tesne pred spaním a zapiť dostatočným množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Myasténia gravis
- Akútna a/alebo závažná respiračná insuficiencia
- Syndróm spánkového apnoe
- Závažná hepatálna insuficiencia
- Komplexné spánkové správanie (somnambulizmus)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Respiračná insuficiencia

Pri predpisovaní zolpidému pacientom s nedostatočnou funkciou dýchania je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože hypnotiká môžu tlmiť respiračnú aktivitu (pozri časť 4.2).

Hepatálna insuficiencia

Odporúčané dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie pečene, pozri časť 4.2.

Zolpidém je kontraindikovaný u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou v dôsledku rizika encefalopatie (pozri časť 4.3 a časť 4.8).

Všeobecne

Ak je to možné, príčina nespavosti má byť identifikovaná a sprievodné príznaky majú byť liečené ešte pred začatím liečby hypnotikami.

Nespavosť pretrvávajúca po 7 – 14 dňovej liečbe môže indikovať prítomnosť primárnej psychiatrickej alebo fyzickej poruchy a pacient má byť v pravidelných intervaloch starostlivo monitorovaný.

Starší pacienti alebo oslabení pacienti

Odporúčané dávkovanie pre starších alebo oslabených pacientov, pozri časť 4.2.

Vzhľadom na zvýšené riziko pádov u starších pacientov je potrebné postupovať opatrne, zvlášť pri vstávaní počas noci.

Závažné zranenia

Použitie zolpidému môže viesť k pádom a následne k závažným zraneniam.

Psychické poruchy

Hypnotiká, akým je zolpidém, sa neodporúčajú na primárnu liečbu psychických porúch.

Riziko súbežného užívania s opiátmi

Súbežné užívanie zolpidému a opiátov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Kvôli tomuto riziku majú byť sedatíva ako sú benzodiazepíny a súvisiace lieky ako je zolpidém predpisované súbežne s opiátmi iba pacientom, u ktorých nie je možný alternatívny spôsob liečby. Ak sa lekár rozhodne predpísať zolpidém súbežne s opiátmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri odporúčanie dávkovania v časti 4.2). U pacientov sa majú pozorne sledovať známky a symptómy respiračnej depresie a sedácie. Odporúča sa informovať pacientov a ich ošetrovateľov (ak je to vhodné), aby si boli vedomí týchto symptómov (pozri časť 4.5).

Samovražedné sklony a depresia

Niektoré epidemiologické štúdie poukazujú na zvýšený výskyt samovrážd a pokusov o samovraždu u pacientov s depresiou alebo bez depresie, ktorí boli liečení benzodiazepínmi alebo inými hypnotikami vrátane zolpidému. Príčinná súvislosť nebola dokázaná.

Žiadne klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické interakcie so SSRI neboli dokázané (pozri časť 4.5). Tak ako pri iných sedatívach/hypnotikách, zolpidém sa má podávať s opatrnosťou pacientom s evidentnými prejavmi depresie. U pacientov sa môžu prejavovať samovražedné sklony, preto vzhľadom na možnosť úmyselného predávkovania je potrebné týmto pacientom predpisovať len minimálne množstvá zolpidému.

Už existujúca depresia môže byť pri užívaní zolpidému zvýraznená.

Keďže nespavosť môže byť symptómom depresie, pacientov stav sa má prehodnotiť, ak nespavosť pretrváva.

Ako iné sedatíva/hypnotiká, zolpidém nemá byť používaný bez primeranej liečby existujúcej depresie alebo úzkosti spojenej s depresiou (môže urýchliť samovraždu u týchto pacientov).

Zhoršenie psychomotorických schopností nasledujúci deň

Zolpidém, ako iné sedatíva/hypnotiká, má utlmujúci efekt na centrálny nervový systém (CNS).

Riziko zhoršenia psychomotorických schopností nasledujúci deň vrátane zhoršenej schopnosti viesť vozidlá je vyššie, ak:

- sa zolpidém užije menej ako 8 hodín pred vykonávaním činností, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť (pozri časť 4.7);
- sa užije vyššia dávka, ako je odporúčaná dávka;
- sa zolpidém podáva súbežne s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS, s inými liekmi zvyšujúcimi hladinu zolpidému v krvi, s alkoholom alebo s nezákonnými drogami (pozri časť 4.5).

Zolpidém sa má užiť jednorazovo tesne pred spaním a nemá sa znovu užívať počas tej istej noci.

Amnézia

Sedatíva / hypnotiká, ako je zolpidém, môžu vyvolať anterogradnu amnéziu. Stav sa najčastejšie objavuje niekoľko hodín po užití lieku.

Na zníženie rizika sa pacienti majú uistiť, že môžu spať nepretržite 8 hodín (pozri časť 4.8).

Somnambulizmus a s tým spojené správanie

U pacientov, ktorí užili zolpidém a neboli úplne prebudení zo spánku, bolo hlásené komplexné spánkové správanie, námesačnosť a iné s tým spojené správanie ako vedenie vozidla počas spánku, príprava a konzumovanie jedla, telefonovanie alebo sexuálne aktivity, s amnéziou tejto udalosti.

Zdá sa, že užívanie alkoholu a iných látok tlmiacich účinkov CNS spolu so zolpidémom zvyšuje riziko takýchto správania (námesačnosť a iné s tým spojené správanie) rovnako ako užívanie zolpidému vo väčších množstvách ako je odporúčaná dávka.

Psychiatrické a paradoxné reakcie

Počas užívania sedatív / hypnotík ako zolpidém sa môžu vyskytnúť iné psychiatrické a „paradoxné“ reakcie ako nespavosť, nepokoj, precitlivosť, agresivita, bludy, zúrivosť, nočné mory, halucinácie, psychózy, nevhodné správanie a iné neprimerané prejavy správania. Ak sa vyskytnú, užívanie tohto lieku sa má prerušiť. Psychiatrické a paradoxné reakcie sa častejšie vyskytujú u starších pacientov.

Tolerancia

Hypnotický účinok krátkodobo-pôsobiacich benzodiazepínov a látok podobných benzodiazepínom sa môže znížiť po opakovanom užívaní počas niekoľkých týždňov.

V priebehu liečby zolpidémom počas 4 týždňov však nedošlo k výraznému vzniku tolerancie na toto liečivo.

Závislosť

Užívanie zolpidému môže viesť k rozvoju fyzickej a/alebo psychickej závislosti na tieto lieky. Riziko zneužívania a závislosti je tiež väčšie u pacientov s anamnézou psychiatrických porúch a / alebo zneužívania alkoholu, návykových látok alebo drog. Zolpidém sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov, ktorí v súčasnosti majú alebo v minulosti mali závislosť od alkoholu, návykových látok alebo drog..

Ak sa vyvinie fyzická závislosť, náhle ukončenie liečby bude sprevádzané abstinenčnými príznakmi.. Tieto môžu zahŕňať bolesť hlavy alebo svalov, extrémnu úzkosť a napätie, nepokoj, nespavosť, zmätenosť a podráždenosť.

V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, znečitlivenosť a mravčenie končatín, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt, halucinácie alebo epileptické záchvaty.

Pri užívaní sedatív / hypnotík s krátko trvajúcim účinkom, ako zolpidém, sa môže prejaviť abstinenčný fenomén v intervale medzi jednotlivými dávkami.

Pacienti s alkoholovou, drogovou alebo liekovou závislosťou v anamnéze

Zolpidém sa má používať s veľkou opatrnosťou u pacientov s anamnézou závislosti na alkohole, drogách alebo liekoch.

Nespavosť po náhlom prerušení liečby

Po náhlom prerušení liečby hypnotikom sa môže objaviť dočasný syndróm, pri ktorom sa symptómy, ktoré boli dôvodom pre liečbu sedatívami / hypnotikami ako zolpidém znovu vrátia v silnejšej forme. Toto môže byť sprevádzané inými reakciami vrátane zmien nálady, úzkosti a nepokoja.

Odporúča sa postupné znižovanie dávky, pretože riziko vzniku abstinenčných príznakov/rebound fenoménu je vyššie po náhlom prerušení liečby.

Je dôležité, aby bol pacient informovaný o možnosti tzv. rebound fenoménu, čím sa minimalizuje úzkosť spomedzi iných symptómov, ktoré sa môžu objaviť pri prerušení liečby.

Pacienti so syndrómom dlhého QT intervalu

In vitro elektrofyziologicalká štúdia srdca ukázala, že v experimentálnych podmienkach, kedy bola použitá vysoká koncentrácia pluripotentných kmeňových buniek, môže zolpidém znižovať hERG súvisiace s prúdením draslíka. Potenciálne dôsledky liečby u pacientov s kongenitálnym syndrómom dlhého QT intervalu nie je známy. Pomer prínosu a rizika liečby zolpidémom u pacientov s kongenitálnym syndrómom dlhého QT intervalu sa musí starostlivo zvážiť.

Dĺžka liečby

Dĺžka liečby má byť čo najkratšia, nemá presiahnuť 4 týždne, vrátane fázy ukončenia. Liečba sa nemá predlžovať po uplynutí tohto obdobia bez toho, aby sa prehodnotila situácia (pozri časť 4.2).

Na začiatku liečby je užitočné informovať pacienta o obmedzenej dĺžke liečby a postupnom znižovaní dávky.

SANVAL obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Alkohol

Súbežné užívanie s alkoholom sa neodporúča.

Sedatívny účinok môže byť silnejší, ak sa liek užíva v kombinácii s alkoholom. To ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Kombinácia s liekmi s tlmivým účinkom na CNS

Zvýšenie tlmivého účinku na CNS sa môže objaviť v prípadoch súbežného užívania s antipsychotikami (neuroleptikami), hypnotikami, anxiolytikami/sedatívami, antidepresívami, opioidnými analgetikami, antiepileptikami, anestetikami a antihistaminikami so sedatívnym účinkom.

Z toho dôvodu môže súbežné užívanie zolpidému s týmito liekmi zvýšiť ospalosť a zhoršiť psychomotorické schopnosti nasledujúci deň vrátane zhoršenej schopnosti viesť vozidlá (pozri časť 4.4 a časť 4.7). Boli hlásené aj izolované prípady vizuálnych halucinácií u pacientov užívajúcich zolpidém s antidepresívami s obsahom bupropiónu, dezipramínu, fluoxetínu, sertralínu a venlafaxínu.

Súbežné užívanie fluvoxamínu môže zvýšiť hladinu zolpidému v krvi, preto sa takéto súbežné užívanie neodporúča.

V prípade opioidných analgetík sa tiež môže objaviť zvýšená eufória vedúca k zvýšenej psychickej závislosti.

Opiáty

Súbežné užívanie sedatív ako sú benzodiazepíny alebo súvisiace lieky ako je zolpidém s opiátmi zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, bezvedomia a smrti z dôvodu prídavného depresantného účinku na CNS. Dávkovanie a trvanie súbežného používania má byť limitované (pozri sekciu 4.4).

CYP450 inhibítory a induktory

Zolpidém sa metabolizuje prostredníctvom niekoľkých hepatálnych enzýmov zo systému cytochrómu P450, pričom hlavným enzýmom je CYP3A4 s príspevom enzýmu CYP1A2.

Zlúčeniny, ktoré indukujú izoenzým CYP3A4 cytochrómu P450, môžu znižovať hypnotický účinok zolpidému (napr. rifampicín, karbamazepín, ľubovník bodkovaný).

Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného môže znížiť hladinu zolpidému v krvi, súčasné použitie sa neodporúča.

Zlúčeniny, ktoré inhibujú cytochróm P450 (azolové antifungálne zlúčeniny, makrolidové antibiotiká, grepfruitová šťava), môžu zvýšiť aktivitu niektorých hypnotík ako je zolpidém.

Avšak, keď sa zolpidém užíval s itrakonazolom (CYP3A4 inhibítor), jeho farmakokinetika a farmakodynamika neboli výrazne ovplyvnené. Klinický význam týchto poznatkov nie je známy.

Pri súbežnom podávaní zolpidému s ketokonazolom (200 mg dvakrát denne), silného inhibítora CYP3A4, predlžuje eliminačný polčas zolpidému, zvyšuje celkovú AUC a znižuje zdanlivý perorálny klírens pri porovnaní zolpidému a placebo. Celková AUC pre zolpidém podávaný súbežne s ketokonazolom sa zvýšila 1,83-násobne oproti samotnému zolpidému. Zvyčajná úprava dávkovania zolpidému nemusí byť potrebná, ale pacienti musia byť poučení, že užívanie zolpidému s ketokonazolom môže zvýšiť sedatívny účinok.

Súbežné užívanie ciprofloxacínu môže zvýšiť hladinu zolpidému v krvi, preto sa ich súbežné užívanie neodporúča.

Iné lieky

Pri súbežnom podávaní zolpidému s ranitidínom neboli pozorované výrazné farmakokinetické interakcie.

Pri súbežnom užívaní svalových relaxantov sa môže zvýšiť relaxačný účinok na svaly, špeciálne u starších pacientov a vo vyšších dávkach (riziko pádu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pre zolpidém nie sú dostupné žiadne alebo sú veľmi obmedzené údaje u tehotných pacientok. Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne alebo embryotoxické účinky, bezpečnosť počas tehotenstva nebola u ľudí preukázaná. Z tohto dôvodu sa zolpidém nemá používať počas tehotenstva, najmä v prvom trimestri.

Ak sa liek predpisuje žene vo fertílno m veku, je potrebné ju upozorniť, že ak plánuje otehotnieť alebo má podozrenie, že je tehotná, musí kontaktovať svojho lekára kvôli ukončeniu liečby.

Ak zo závažných medicínskych dôvodov žena užívala zolpidém počas neskorého štádia tehotenstva alebo počas pôrodu, je vzhľadom na farmakologický účinok lieku možné očakávať účinky na novorodenca ako je hypotermia, hypotónia a stredne závažná respiračná depresia. Keď sa zolpidém užíval s ostatnými látkami tlmiacimi činnosť CNS na konci tehotenstva, boli hlásené prípady závažnej neonatálnej respiračnej depresie.

Navyše, u detí narodených matkám, ktoré chronicky užívali sedatíva / hypnotiká ako zolpidém počas neskorších štádií tehotenstva sa môže vyvinúť fyzická závislosť a v postnatálnom období je riziko vzniku abstinenčných príznakov.

Dojčenie

Malé množstvo zolpidému prechádza do materského mlieka. Užívanie zolpidému sa preto u dojčiacich matiek neodporúča.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku zolpidému na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zolpidém má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vodiči vozidiel a pracovníci obsluhujúci stroje majú byť upozornení na to, že tak ako v prípade iných hypnotík, ráno po podaní tohto lieku existuje možné riziko malátnosti, predĺženého reakčného času, závratov, ospalosti, rozmazaného/dvojitého videnia, zníženej ostražitosti a zhoršenej schopnosti viesť vozidlá (pozri časť 4.8).

Na minimalizovanie tohto rizika sa odporúča obdobie odpočinku v trvaní najmenej 8 hodín medzi užitím zolpidému a vedením vozidla, obsluhovaním strojov a prácou vo výškach.

Zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a správanie ako mikrospánok sa objavili v prípade podania zolpidému samostatne pri terapeutických dávkach.

Okrem toho, súbežné užívanie zolpidému s alkoholom a inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS zvyšuje riziko takéhoto správania (pozri časti 4.4 a 4.5). Pacienti majú byť upozornení, aby neužívali zolpidém s alkoholom alebo inými psychoaktívnymi látkami.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené na základe frekvencie výskytu na:

Veľmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté	($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé	($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$)
Veľmi zriedkavé	($< 1/10,000$)
Neznáme	(frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Existujú dôkazy o vzťahu medzi dávkou a nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním zolpidému, najmä pre určité účinky na CNS. Nežiaduce účinky by mali byť teoreticky slabšie, ak sa zolpidém užíva bezprostredne pred odpočinkom alebo spánkom. Vyskytujú sa častejšie u starších pacientov.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		infekcie horných a dolných dýchacích ciest				
Poruchy imunitného systému						angioneurotický edém (Quickeho edém)
Poruchy metabolizmu a výživy			strata chuti do jedla			
Psychické poruchy*		halucinácie, rozrušenie, nočné mory, depresia (pozri časť 4.4.)	zmätenosť, iritabilita, nepokoj, agresia, zúrivosť, neprimerané správanie, somnambulizmus, komplexné spánkové správanie (pozri časť 4.4., „Námesačnosť a s tým spojené správanie“),	poruchy libida	delúzie, závislosť, (abstinenčný syndróm, pri náhlom prerušení liečby)	hnev, psychotické stavy, nenormálne správanie
Poruchy nervového systému		ospalosť, bolesť hlavy, závrat, zhoršená nespavosť, kognitívne poruchy ako napr. anterográdna amnézia [†]	parestéza, tras, porucha pozornosti, porucha reči	znížená úroveň vedomia,		
Poruchy			diplopia,	zhoršenie		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov)
oka			rozmazané videnie	zraku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					respiračná depresia (pozri časť 4.4 "Respiračná insuficiencia")	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha				
Poruchy pečene a žľazových ciest			zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov	hepatocelulárne, cholestatické alebo zmiešané poškodenie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, svrbenie, žihľavka, zvýšené potenie	žihľavka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesti chrbta	atralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť krku, svalová slabosť			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava		poruchy chôdze, pády		tolerancia na liek

*Väčšina týchto psychických nežiaducich účinkov je spojená s paradoxnými reakciami.

+ Tento účinok môže byť sprevádzaný neprimeraným správaním)

- prevažne u starších pacientov a ak sa zolpidém neužíval podľa predpísaného odporúčania (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a symptómy

V závislosti od požitej dávky sú intoxikácie hypnotikami / sedatívami zvyčajne charakterizované rôznymi štádiami inhibície centrálneho nervového systému, od somnolencie, letargie a mentálnej zmätenosti pri strate vedomia, centrálneho dýchania a depresie obehového systému a kómy.

Okrem toho sa môžu vyskytnúť poruchy videnia, nejasná reč, dystónia, ataxia a svalová slabosť, ako aj „paradoxné“ reakcie (nepokoj, halucinácie).

V prípadoch predávkovania samotným zolpidémom alebo v kombinácii s inými látkami tlmiacimi činnosť CNS (vrátane alkoholu), bolo zaznamenané narušenie vedomia od ospalivosti až po kómu, ale aj závažnejšia symptomatológia vrátane smrti.

Liečba

Majú sa vykonať všeobecné symptomatické a podporné opatrenia.

Pacienti s miernymi príznakmi intoxikácie sa majú udržiavať v spánku s monitorovaním dýchania a kardiovaskulárneho systému.

V najzávažnejších prípadoch sa vyžadujú ďalšie opatrenia (výplach žalúdka, podávanie aktívneho uhlia, stabilizácia kardiovaskulárneho systému, intenzívne monitorovanie). Podľa potreby majú byť podávané infúzie.

Lieky so sedatívnym účinkom majú byť vysadené aj v prípade objavenia sa excitácie.

Pri závažných príznakoch je možné zvážiť podanie flumazenilu.

Pri liečbe predávkovania akýmkoľvek liekom, je potrebné mať na pamäti, že mohlo dôjsť k užitiu viacerých liekov.

Zolpidém nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, liečivá príbuzné benzodiazepínu, ATC kód: N05CF02

Zolpidém patrí medzi imidazopyridínové deriváty. Štrukturálne sa líši od benzodiazepínov, zolpidém má silné sedatívne účinky, minimálne anxiolytické, myorelaxačné a antikonvulzívne vlastnosti. Štúdie na zvieratách odhalili, že zolpidém, i keď nepatrí medzi benzodiazepíny, prejavuje určitým spôsobom podobnú účinnosť ako benzodiazepíny, má však svoje špecifické charakteristiky. *In vitro* sa dokázalo, že receptory pre inhibíciu neurotransmiteru, gamaaminomaslovej kyseliny (GABA) sú súčasťou väčšieho GABA-benzodiazepínchloridového kanál-molekulárneho komplexu (GBCC), ktorý obsahuje okrem väzbového miesta pre benzodiazepíny tiež väzbové miesta pre nejaké iné lieky a toxíny. Benzodiazepíny väzbou na GBCC zvyšujú frekvenciu otvárania chloridových kanálov, čo sa uskutočňuje prostredníctvom GABA a toto rezultuje do zvýšeného prestupu chloridov z extracelulárneho priestoru do neurónov a do ich hyperpolarizácie a k zníženiu dráždivosti. Sedatívne a anxiolytické účinky benzodiazepínov ako aj ich antikonvulzívne a myorelaxačné účinky sú dôsledkom aktivity na centrálnych neurónoch.

Alosterické miesta na GBCC, na ktoré sa viažu benzodiazepíny, sa podľa novej klasifikácie nazývajú omega modulačné miesta alebo receptory. Identifikovali sa najmenej tri podtypy takýchto receptorov: omega1, omega2 a omega3. Na rozdiel od benzodiazepínov, ktoré sa neselektívne viažu a aktivujú všetky tri podtypy omega receptorov, zolpidém sa predovšetkým viaže na omega1 receptor. Omega1 receptor sa nachádza predovšetkým v Lamina IV senzomotorickej kortikálnej oblasti, v mozogku,

v oblasti pontu a *colliculus inferior*. Zolpidém vykazuje oveľa nižšiu afinitu k omega2 receptorom (v lumbálnej oblasti miechy, *hippocampus*) a k omega3 receptorom (niektoré periférne orgány). Toto naznačuje, že zolpidém by sa mohol do určitej miery líšiť vo svojej farmakologickej aktivite od benzodiazepínov.

Randomizované štúdie preukázali iba presvedčivé dôkazy o účinnosti 10 mg zolpidému.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 462 nie starších zdravých dobrovoľníkov s prechodnou nespavosťou sa preukázalo, že zolpidém 10 mg znížil priemerný čas zaspávania o 10 minút v porovnaní s placebom, zatiaľ čo 5 mg zolpidém o 3 minúty.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 114 nie starších pacientov s chronickou nespavosťou, zolpidém 10 mg znížil priemerný čas zaspávania o 30 minút v porovnaní s placebom, zatiaľ čo 5 mg zolpidém o 15 minút.

U niektorých pacientov môže byť účinná nižšia dávka 5 mg.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť zolpidému nebola stanovená u detí mladších ako 18 rokov. V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu na 201 detí vo veku 6 – 17 rokov s nespavosťou v súvislosti s Attention Deficit Disorder (ADHD) sa nepreukázala účinnosť zolpidému v dávke 0,25 mg/kg/deň (s maximálne 10 mg/deň) v porovnaní s placebom. Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému zahŕňali najčastejšie liečbu nežiaducich účinkov pozorovaných u zolpidému v porovnaní s placebom a zahŕňali závrat (23,5 % oproti 1,5 %), bolesti hlavy (12,5 % oproti 9,2 %), a halucinácie (7,4 % oproti 0 %) (pozri časti 4.2 a 4.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zolpidém sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a má rýchly nástup hypnotického účinku. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) 59 ng/ml a 121 ng/ml dosiahnu za 1,6 h. (T_{max}) po podaní po podaní 5 mg a 10 mg dávky. Zolpidém má v dávkach 5 – 20 mg lineárnu farmakokinetickú závislosť. Súbežný príjem potravy čiastočne obmedzuje a spomaľuje absorpciu zolpidému. Zolpidém sa nemá užiť s jedlom alebo bezprostredne po ňom, ak je žiadúci rýchly nástup spánku. Biologická dostupnosť perorálne podaného zolpidému vo forme tabliet alebo kapsúl je okolo 70 %. Charakter farmakokinetických parametrov sa ani počas niekoľko týždenného podania nemení. Najvyššia hodnota koncentrácie zolpidému v plazme bola dosiahnutá medzi 0,5 a 3 hodinami..

Distribúcia

Distribučný objem u dospelých je 0,54 l / kg a u starších ľudí klesá na 0,34 l / kg. Väzba na bielkoviny predstavuje 92%. Metabolizmus prvého prechodu pečeňou predstavuje približne 35%. Ukázalo sa, že opakované podávanie nemení väzbu na bielkoviny, čo naznačuje nedostatok konkurencie medzi zolpidémom a jeho metabolitmi o väzobné miesta. Priemerný plazmatický polčas je 2,4 hodiny, zatiaľ čo doba pôsobenia je približne 6 hodín.

Eliminácia

Všetky metabolity sú farmakologicky neaktívne a vylučujú sa močom (56%) a stolicou (37%). Mierne zníženie klírensu sa pozoruje u starších pacientov a u pacientov s hepatálnou insuficienciou (bez ohľadu na dialýzu). Ostatné farmakokinetické parametre zostávajú nezmenené. Klinický výskum ukázal, že zolpidém nie je dialyzovaný.

Biotransformácia

U laboratórnych potkanov sa dokázalo väčšie množstvo neaktívnych metabolitov zolpidému, zatiaľ čo u človeka sa identifikovali len 3 takéto metabolity. Pri biotransformácii zolpidému dochádza k oxidácii metylovej skupiny a hydroxylácii imidazopyridínovej skupiny.

Biodostupnosť

Biologická dostupnosť zolpidému je zvýšená u pacientov s hepatálnou insuficienciou. Klírens je znížený a eliminačný polčas je predĺžený (približne o 10 hodín).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity u myši a potkanov bola pozorovaná relatívne nízka akútna toxicita zolpidému. Perorálne LD₅₀ u myši je 695 mg/kg a u potkanov 2 700 mg/kg. V literatúre nie sú dostupné žiadne údaje o chronickej toxicite zolpidému. Keďže sa zolpidém používa v humánnej medicíne už dlhú dobu, toxicita zolpidému bola u zvierat prijateľná.

Nepozoroval sa žiaden dôkaz o karcinogénnom potenciáli zolpidému u myši a potkanov. Zolpidém sa podával týmto zvieratám po dobu 2 rokov v diétnych dávkach 4, 18 alebo 80 mg/kg/deň. U myši a potkanov sú tieto dávky 26 – 520 krát a 43 – 876 krát, respektíve 10 mg dávky pre človeka na základe mg/kg.

Zolpidém nevykazoval mutagénnu aktivitu v niekoľkých testoch, vrátane testu Ames, genotoxicity u myších lymfómov in vitro, chromozomálnych aberácií v kultivovaných ľudských lymfocytoch a testoch mikrojadierok u myši.

Nebol zaznamnený žiaden vplyv na samčiu a samičiu plodnosť potkanov po perorálnej dennej dávke 40 až 100 mg/kg. Výnimočne boli zaznamenané estrálne cykly a predĺžené prekoitálne intervaly.

Pri veľkých dávkach zolpidému (20 až 100 mg/kg) u mladých gravidných potkanov bola hlásená letargia matky a ataxia a trend k neúplným osifikačným lebečným kostiam plodu. Tieto príznaky sú často pozorované u potkanov, ktorí dostávajú sedatíva/hypnotiká.

Neboli hlásené žiadne teratogénne účinky zolpidému. Dávka 4 mg/kg nepreukázala toxicitu na matku a plod. U gravidných králikov pri dávke 16 mg/kg došlo k zvýšeniu postimplantačnej strate plodu a podosifikácii životaschopných plodov. Tieto fetálne príznaky sú často sekundárne a vedú k zníženiu telesnej hmotnosti matky. Neboli zistené žiadne klinicky jasné teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu
povidón
koloidný oxid kremičitý

Obal:

hypromelóza
hydroxypropylmetylcelulóza
makrogol 400
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC blister

Veľkosť balenia: 10 a 20 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

57/0155/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. mája.2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. mája 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2022