

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

HYPNOGEN

10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10,0 mg zolpidémium-tartarátu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele ploché filmom obalené tablety s deliacou ryhou typu karate na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá liečba insomnie u dospelých v situáciách, kedy insomnia spôsobuje únavu alebo závažnú vyčeranosť pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zolpidém účinkuje rýchlo a preto sa má užiť bezprostredne pred spaním alebo v posteli.

Liečba má byť čo najkratšia a nemá prekročiť 4 týždne vrátane obdobia vysadzovania. V určitých prípadoch môže byť potrebné liečbu predĺžiť nad maximálne obdobie; predĺženie liečby nad maximálne obdobie sa nemá uskutočniť bez opätovného prehodnotenia stavu pacienta, pretože riziko zneužívania a závislosti sa zvyšuje s dĺžkou liečby (pozri časť 4.4).

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

Odporúčaná a zároveň celková maximálna denná dávka, ktorá sa nesmie prekročiť je pre dospelých 10 mg Užívať sa má najnižšia účinná dávka. Liek je potrebné užiť tesne pred spaním.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Zolpidém sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov vzhľadom na obmedzené množstvo údajov o použití v tejto vekovej skupine V súčasnosti dostupné údaje získané z placebo kontrolovaných klinických štúdií sú uvedené v časti 5.1.

Starší pacienti

Starší alebo zoslabnutí pacienti môžu byť zvlášť citliví na účinok zolpidému, preto sa odporúča dávka 5 mg (1/2 tablety). Celková dávka zolpidému nemá presiahnuť 10 mg v tejto populácii.

Porucha funkcie pečene

Keďže klírens a metabolizmus zolpidému sú znížené u pacientov s narušenou funkciou pečene, začiatková dávka u týchto pacientov má byť 5 mg. Ak klinická odpoveď nie je postačujúca a liek je dobre znášaný (dospelí mladší ako 65 rokov), dávka sa môže zvýšiť na 10 mg. Týmto pacientom je však potrebné venovať osobitnú pozornosť, rovnako je to aj v prípade starších pacientov. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek nie je významná zmena vo farmakokinetike zolpidému. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U týchto pacientov je však potrebná klinická opatrnosť s monitorovaním nežiaducich účinkov.

Spôsob podávania

Tableta sa užíva perorálne. Tablety sa nemajú užívať s jedlom alebo bezprostredne po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Zolpidém je kontraindikovaný u pacientov

- s precitlivosťou na zolpidém alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- so závažnou hepatálnou insuficienciou,
- s akútnou a/alebo závažnou respiračnou insuficienciou,
- u ktorých sa v minulosti po užití zolpidému vyskytol syndróm porúch správania počas spánku, pozri časť 4.4.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Príčina nespavosti sa má identifikovať a sprievodné príznaky sa majú liečiť ešte pred začatím liečby hypnotikami. Nespavosť pretrvávajúca po 7 – 14 dňoch liečby môže indikovať prítomnosť primárnej psychickej alebo fyzickej poruchy a pacient sa musí starostlivo a v pravidelných intervaloch monitorovať.

Zolpidém sa má používať s opatrnosťou u pacientov so syndrómom spánkového apnoe a myasténiou gravis.

Respiračná insuficiencia

Pri predpisovaní zolpidému pacientom s nedostatočnou funkciou dýchania je potrebná zvýšená opatrnosť, pretože hypnotiká môžu tlmieť respiračnú aktivitu (pozri časť 4.8). Predbežné štúdie však nedokázali tlmivý účinok na dýchanie u zdravých pacientov a u pacientov s miernou alebo stredne závažnou formou CHOCHP.

Porucha funkcie pečene

Podanie zolpidému pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene môže prispieť k vzniku encefalopatie, preto sa liek týmto pacientom nesmie podávať (pozri časť 4.2, 4.3 a 4.8).

Starší pacienti

Pozri časť 4.2.

Psychotické poruchy

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

Amnézia

Sedatíva a hypnotiká, akým je zolpidém, môžu indukovať anterogradnú amnéziu, ktorá sa zvyčajne objavuje niekoľko hodín po užití lieku. Na zníženie rizika sa pacienti majú uistiť, že môžu spať nepretržite 8 hodín (pozri časť 4.8).

Depresia a samovražda

Zolpidém, ako aj iné sedatíva a hypnotiká, sa má podávať s opatrnosťou pacientom s evidentnými prejavmi depresie.

Pacientom so samovražednými sklonsmi, alebo so samovražednými sklonsmi v anamnéze je potrebné predpisovať len minimálne množstvá zolpidému vzhľadom na možnosť úmyselného predávkovania. Už existujúca depresia môže byť odhalená počas užívania zolpidému. Vzhľadom na to, že insomniá môže byť prejavom depresie, má byť pacient sledovaný, ak insomniá pretrváva.

Niekoľko epidemiologických štúdií poukazuje na zvýšený výskyt samovrážd a pokusov o samovraždu u pacientov, bez ohľadu na to, či trpia depresiou, alebo nie, ak sú liečení benzodiazepínmi a inými hypnotikami, vrátane zolpidému. Príčinná súvislosť nebola preukázaná.

Psychické a „paradoxné“ reakcie

Počas užívania sedatív a hypnotík, ako je zolpidém, sa môžu vyskytnúť reakcie ako nepokoj, zhoršenie nespavosti, rozrušenie, podráždenosť, agresivita, bludy, zúrivosť, nočné mory, halucinácie, abnormálne správanie, delírium a iné neprimerané prejavy správania.

Ak sa vyskytnú, užívanie zolpidému sa má prerušiť. Uvedené reakcie sa častejšie vyskytujú u starších pacientov.

Somnambulizmus a s tým spojené správanie

U pacientov, ktorí užili zolpidém a neboli úplne prebudení zo spánku, bola zaznamenaná námesačnosť a iné s tým spojené správanie ako vedenie vozidla v spánku, príprava a konzumácia jedla, telefonovanie alebo sexuálne aktivity, s amnéziou tejto udalosti. Zdá sa, že užívanie alkoholu a iných látok tlmiacich činnosť CNS spolu so zolpidémom zvyšuje riziko takéhoto správania, rovnako ako užívanie zolpidému v množstvách väčších ako je odporúčaná dávka. Je potrebné dôkladne zvážiť prerušenie užívania zolpidému u pacientov hlásiacich takéto správanie (napr. vedenie vozidla v spánku) pre riziko ohrozenia samotného pacienta a iných osôb (pozri časť 4.8).

Tolerancia

Hypnotický účinok sedatív a hypnotík, ako je zolpidém, sa môže znížiť po opakovanom užívaní počas niekoľkých týždňov.

Závislosť

Užívanie sedatív a hypnotík, ako je zolpidém, môže viesť ku vzniku fyzickej a psychickej závislosti. Riziko závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby, je tiež väčšie u pacientov s psychickými poruchami a/alebo závislosťou od alkoholu alebo drogovou závislosťou v anamnéze. Takíto pacienti musia byť počas užívania hypnotík pod dôkladným dozorom.

Ak sa už fyzická závislosť rozvinula, náhle ukončenie liečby bude sprevádzané abstinenčnými príznakmi ako napr. bolesti hlavy, bolesti svalov, extrémna úzkosť a napätie, nepokoj, zmätenosť a podráždenosť. V závažných prípadoch sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, znecitlivenosť a pálenie končatín, precitlivenosť na svetlo, hluk alebo fyzický kontakt, halucinácie, delírium alebo epileptické záchvaty.

Nespavosť po náhlom prerušení liečby

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

Je dôležité, aby bol pacient informovaný o možnosti vzniku syndrómu z vysadenia, čím sa minimalizuje úzkosť spomedzi iných príznakov, ktoré sa môžu objaviť pri prerušení liečby.

Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku abstinenčných príznakov/rebound fenoménu pri náhlom prerušení liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky.

V prípade užívania krátkodobo pôsobiacich sedatív a hypnotík, sa môžu príznaky z vysadenia rozvinúť aj počas intervalu medzi dávkami.

Zhoršenie psychomotorických schopností nasledujúci deň

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.

Závažné zranenia

Zolpidém môže, vzhľadom na svoje farmakologické vlastnosti, spôsobiť ospalosť a znížiť úroveň vedomia, čo môže viesť k pádom a následne závažným zraneniam.

Pacienti so syndrómom predĺženého QT intervalu

In vitro kardiologická elektrofyziologická štúdia preukázala, že v experimentálnych podmienkach pri použití veľmi vysokých koncentrácií a pluripotentných kmeňových buniek, môže zolpidém znížiť aktivitu draslíkových kanálov vzťahujúcu sa k hERG. U pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu je potenciálny dôsledok neznámy.

Z preventívneho hľadiska sa má liečba zolpidémom, na základe pomeru prínosu/rizika, u pacientov so známym vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, dôsledne zvážiť.

Riziko súbežného užívania s opiátmi

Súbežné užívanie HYPNOGENU a opioidov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká, súbežné predpisovanie sedatívnych liekov ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky ako je HYPNOGEN s opioidmi má byť určené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby.

Ak sa rozhodne o súbežnom podávaní zolpidému súbežne s opioidmi, má byť predpísaná najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri tiež všeobecné odporúčania týkajúce sa dávky v časti 4.2). Pacientov je nutné pozorne sledovať, či nemajú príznaky a prejavy respiračnej depresie a sedácie. Vzhľadom na to sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich okolie, aby si boli vedomí týchto príznakov (pozri časť 4.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek 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

Neodporúča sa súbežné užívanie zolpidému s alkoholom. V kombinácii s alkoholom môže byť sedatívny účinok zolpidému silnejší. To môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a 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 tohto 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 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 užívania opioidných analgetík sa môže objaviť eufória, čo môže viesť k zvýšeniu psychickej závislosti.

Inhibitory a induktory CYP 450

Lieky, ktoré interagujú s určitými hepatálnymi enzýmami (najmä s cytochrómom P450), môžu zvýšiť aktivitu niektorých hypnotík.

Zolpidém je metabolizovaný prostredníctvom niekoľkých hepatálnych enzýmov cytochrómu P450, hlavným enzýmom je CYP3A4, s prispením enzýmu CYP1A2.

Farmakodynamický účinok zolpidému je znížený pri súbežnom podávaní s induktorom CYP3A4, ako je napríklad rifampicín a ľubovník bodkovaný. Preukázaná bola farmakokinetická interakcia ľubovníka bodkovaného so zolpidémom. Pri súbežnom podávaní zolpidému s ľubovníkom bodkovaným sú stredné hodnoty C_{max} a AUC nižšie (C_{max} o 33,7 % a AUC o 30,0 %) ako pri samostatnom podávaní zolpidému. Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným môže znížiť hladinu zolpidému v krvi, preto sa neodporúča. Avšak, keď sa zolpidém užíval s itrakonazolom (inhibitor CYP3A4), jeho farmakokinetika a farmakodynamika neboli výrazne ovplyvnené. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Súbežné podávanie zolpidému a ketokonazolu (200 mg dvakrát denne), silného inhibítora CYP3A4, predlžuje eliminačný polčas zolpidému, zvyšuje celkovú AUC a znižuje klírens po perorálnom podaní pri porovnaní zolpidému a placeba. Celková AUC zolpidému podávaného súbežne s ketokonazolom sa zvýšila 1,83-násobne oproti samotnému zolpidému. Obvyklá 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.

Opioidy

Súbežné užívanie benzodiazepínov a iných sedatívnych liekov, vrátane HYPNOGENU s opioidmi zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Iné lieky

Ak sa zolpidém podával súbežne s warfarínom, digoxínom alebo ranitidínom, nepozorovali sa žiadne významné farmakokinetické interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Zolpidém sa neodporúča užívať počas tehotenstva.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity.

Zolpidém prestupuje placentou.

Údaje získané z kohortných štúdií z rozsiahleho súboru tehotných žien (viac ako 1 000 ukončených tehotenstiev) nepreukázali výskyt malformácií po expozícii benzodiazepínmi v priebehu prvého trimestra tehotenstva. V niektorých prípadových štúdiách sa však pri liečbe benzodiazepínmi preukázal zvýšený výskyt rázštepov pery a podnebia.

Po podaní benzodiazepínov, v priebehu druhého a/alebo tretieho trimestra tehotenstva, boli hlásené prípady zníženej pohyblivosti plodu a nepravidelnej srdcovej frekvencie plodu.

Podávanie zolpidému v priebehu neskorého štádia tehotenstva alebo počas pôrodu bolo vzhľadom na farmakologický účinok lieku spojené s účinkami na novorodenca ako je hypotermia, hypotónia,

ťažkosti s kŕmením a respiračná depresia. Boli hlásené prípady závažnej neonatálnej respiračnej depresie.

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

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, 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 a obsluhovať stroje (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 prejavy ako mikrospánok sa objavili v prípade podania zolpidému samostatne pri terapeutických dávkach.

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

4.8 Nežiaduce účinky

Existujú dôkazy o vzťahu medzi dávkou a nežiaducimi účinkami spojenými s užívaním zolpidému, najmä pre určité účinky na CNS. Ako sa odporúča v časti 4.2, tieto by mali byť teoreticky slabšie, ak sa zolpidém užíva bezprostredne pred odpočinkom alebo spánkom. Vyskytujú sa častejšie u starších pacientov.

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené v tabuľke podľa tried orgánových systémov a na základe frekvencie výskytu: 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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	časté	infekcie horných a dolných dýchacích ciest
Poruchy imunitného systému	neznáme	angioedém
Psychické poruchy*	časté	halucinácie, rozrušenie, nočné mory, depresia (pozri časť 4.4)
	menej časté	stav zmätenosti, podráždenosť, nepokoj, agresivita, somnambulizmus a syndróm porúch správania počas spánku (pozri časť 4.4), euforická nálada
	zriedkavé	poruchy libida
	veľmi zriedkavé	bludy, závislosť (abstinenčné

		príznaky alebo rebound fenomén sa môžu vyskytnúť po prerušení liečby)
	neznáme	zúrivosť, neprimerané správanie, delírium (pozri časť 4.4.)
Poruchy nervového systému	časté	ospalosť, závraty, bolesť hlavy, zhoršujúca sa insomnia, kognitívne poruchy ako je anterográdna amnézia (tento účinok môže byť sprevádzaný neprimeraným správaním)
	menej časté	parestézia, tremor, porucha pozornosti, porucha reči
	zriedkavé	znížená úroveň vedomia,
Poruchy oka	menej časté	dvojité videnie, rozmazané videnie
	veľmi zriedkavé	zhoršenie zraku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé	respiračná depresia (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka, nutkanie na vracanie, vracanie, bolesti brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	zvýšenie pečeňových enzýmov
	zriedkavé	hepatocelulárne, cholestatické alebo kombinované poškodenie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4)
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	znížená chuť do jedla
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	vyrážka, svrbenie, nadmerné potenie
	zriedkavé	urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	bolesť chrbta
	menej časté	bolesť kĺbov, bolesť svalov, svalové kŕče, bolesť šije, svalová slabosť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava
	zriedkavé	poruchy chôdze, pády (prevažne u starších pacientov a ak sa zolpidém neužíval podľa predpísaného odporúčania, pozri časť 4.4)
	neznáme	vznik tolerancie

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

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 príznaky

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

Liečba

Majú sa použiť všeobecné symptomatické a podporné opatrenia. Ak vyprázdenie žalúdka nie je vhodné, na zníženie absorpcie sa má podať aktívne uhlie.

Lieky so sedatívnym účinkom sa majú vynechať aj v prípade výskytu excitácie. Pri závažných príznakoch (napr. respiračná depresia) je možné zvážiť podanie flumazenilu. Avšak, podanie flumazenilu môže prispieť k výskytu neurologických príznakov (krče).

Zolpidém nie je dialyzovateľný. Hemodialýza a nútená diuréza nie sú účinné v dôsledku veľkého distribučného objemu a vysokej väzby zolpidému na plazmatické proteíny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Zolpidém je imidazopyridín, ktorý sa prednostne viaže na subtyp omega-1 receptorov (známy je tiež ako subtyp 1 benzodiazepínov), ktorý je vo vzťahu k GABA-A receptorom obsahujúcim alpha-1 subjednotky.

Zatiaľ čo benzodiazepíny sa neselektívne viažu aj na omega-1 aj omega-2 subtypy, zolpidém sa prednostne viaže na subtyp receptorov omega-1. Prostredníctvom týchto receptorov ovplyvňuje tok chloridových aniónov, čo vedie k špecifickému sedatívnemu účinku zolpidému. Tieto účinky sú opačné ako u benzodiazepínového antagonistu flumazenilu.

U zvierat: Selektívna väzba zolpidému na omega-1 receptory môže vysvetliť virtuálnu absenciu myorelaxačného a antikonvulzívneho účinku na zvieratách pri hypnotickej dávke, ktoré sa normálne vyskytujú pri benzodiazepínoch, ktoré nie sú selektívne pre omega-1 väzbové miesta.

U ľudí: Zolpidém skracuje nástup spánku a znižuje počet prebudení, predlžuje dĺžku spánku a zlepšuje kvalitu spánku. Tieto účinky sú spojené s charakteristickým EEG profilom, odlišným od profilu benzodiazepínov. V štúdiách, v ktorých sa hodnotilo percento času strávené v každom štádiu spánkového cyklu, zolpidém vo všeobecnosti zachoval jednotlivé štádiá spánku.

Pri odporúčanej dávke zolpidém neovplyvňuje REM fázu. Zachovanie hlbokého spánku (fáza 3 a 4 – NREM) môže byť vysvetlené selektívnou väzbou zolpidému na omega-1 receptory. Všetky známe účinky zolpidému sú zvrátiteľné benzodiazepínovým antagonistom flumazenilom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 462 zdravých dobrovoľníkov vo veku do 65 rokov s prechodnou nespavosťou sa preukázalo, že zolpidém v dávke 10 mg znížil priemerný čas zaspávania o 10 minút v porovnaní s placebom, zatiaľ čo zolpidém v dávke 5 mg o 3 minúty.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 114 pacientov vo veku do 65 rokov s chronickou nespavosťou, zolpidém v dávke 10 mg znížil priemerný čas zaspávania o 30 minút v porovnaní s placebom, zatiaľ čo zolpidém v dávke 5 mg o 15 minút.

U niektorých pacientov môže byť účinná nižšia dávka 5 mg.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť zolpidému u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia u 201 detí vo veku 6 – 17 rokov s nespavosťou v súvislosti s poruchou pozornosti a hyperaktivitou (ADHD) nepreukázala účinnosť zolpidému 0,25 mg/kg/deň (maximálne 10 mg/deň) v porovnaní s placebo. Psychické poruchy a poruchy nervovej sústavy boli najčastejšími liečbu vyžadujúcimi nežiaducimi reakciami pri liečbe zolpidémom v porovnaní s placebo a zahŕňali závraty (23,5 % oproti 1,5 %), bolesť hlavy (12,5 % oproti 9,2 %) a halucinácie (7,4 % oproti 0 %) (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zolpidém sa rýchlo absorbuje a má rýchly nástup účinku. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú za 0,5 – 3 hodiny. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť 70 % v dôsledku „first-pass“ metabolizmu.

Distribúcia

Väzba na proteíny je $92,5 \pm 0,1$ %. Distribučný objem u dospelých je $0,54 \pm 0,02$ l/kg a znižuje sa u veľmi starých pacientov na $0,34 \pm 0,05$ l/kg.

Eliminácia

Eliminačný polčas je krátky, s priemernou hodnotou 2,4 hodiny ($\pm 0,2$ hodiny) a trvanie účinku je do 6 hodín. Zolpidém je metabolizovaný prostredníctvom niekoľkých hepatálnych enzýmov cytochrómu P450, hlavným enzýmom je CYP3A4 spoločne s enzýmom CYP1A2.

Všetky metabolity sú farmakologicky neaktívne a vylučujú sa močom (56 %) a stolicou (37 %).

V štúdiách sa ukázalo, že zolpidém nie je dialyzovateľný.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil zolpidému je lineárny v terapeutickom rozsahu a nemení sa po opakovanom podaní.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou, či už s dialýzou alebo bez, je klírens mierne znížený. Iné farmakokinetické parametre nie sú ovplyvnené.

Starší pacienti a pacienti s poškodením funkcie pečene

U starších pacientov a u pacientov s poškodením funkcie pečene sú plazmatické koncentrácie zolpidému zvýšené, u týchto pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy (typ A)

hydroxypropylmetylcelulóza 2910/6
stearát horečnatý
oxid titaničitý (E171)
makrogol 300
emulzia simetikónu SE 4

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Vnútorňý obal uchovávajúte v škatuľke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister
7, 15, 20, 30 a 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

57/0113/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 1999
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. septembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024