

Sp.zn.sukls294859/2016
A sp.zn.sukls196566/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYPNOGEN 10 mg potahované tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje zolpidemi tartras 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé potahované tablety s půlicí rýhou typu karate na jedné straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba nespavosti u dospělých v případech, kdy je nespavost vysilující nebo vede k těžkému rozrušení pacienta.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Dávku je nutno užít najednou a neužívat další během téže noci.

Doporučená denní dávka pro dospělé je 10 mg a užívá se bezprostředně před spaním. Je třeba podávat nejnižší účinnou denní dávku zolpidemu a maximální denní dávka nesmí překročit 10 mg.

Léčba má být co nejkratší. Délka léčby se obecně pohybuje od několika dnů do dvou týdnů s tím, že maximální délka trvání léčby nemá překročit čtyři týdny včetně doby postupného snižování dávky. Proces postupného snižování má být stanoven individuálně.

Zvláštní populace

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.

Starší pacienti

Starší pacienti nebo oslabení jedinci mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, v těchto případech se doporučuje podání pouze 5 mg. Celková dávka zolpidemu nemá překročit 10 mg.

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater jsou clearance a metabolismus zolpidemu sníženy. U takových pacientů, se má začít podávat 5 mg. Starším pacientům se má věnovat zvláštní pozornost. Není-li dosaženo dostatečné klinické odpovědi a léčivý přípravek je dobře snášen, lze u dospělých (mladších 65 let) dávku zvýšit na 10 mg.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- obstrukční spánková apnoe
- myastenia gravis
- těžká porucha funkce jater
- akutní nebo těžká respirační nedostatečnost.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby hypnotiky, mají být stanoveny zásadní příčiny nespavosti a léčba nespavosti má probíhat s opatrností.

Pokud nedejde k potlačení nespavosti po 7 - 14 dnech léčby, může to znamenat přítomnost primárního psychiatrického onemocnění. Stav pacienta má být v pravidelných intervalech pečlivě přehodnocován.

Respirační nedostatečnost

Hypnotika mají schopnost tlumit aktivitu dechového centra, zolpidem je proto třeba předepisovat s opatrností pacientům se sníženou respirační funkcí (viz bod 4.8). Studie u zdravých osob nebo u pacientů s mírnou až střední chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální však dosud tlumivý účinek zolpidemu neprokázaly.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

Viz bod 4.2.

Psychotická onemocnění

Hypnotika, jako je zolpidem, nejsou doporučena k primární léčbě psychotických onemocnění.

Amnézie

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

Deprese a sebevražda

Zolpidem se stejně jako ostatní sedativa a hypnotika má podávat s opatrností pacientům s příznaky deprese. Pacientům se sebevražednými sklony nebo se sebevražednými sklony v anamnéze se má vzhledem k riziku záměrného předávkování podávat nejmenší možná balení přípravku. Během léčby zolpidemem může být odhalena již dříve existující deprese. Protože nespavost může být projevem deprese, má být v případě trvání nespavosti přehodnocena stanovená diagnóza.

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

Psychiatrické a „paradoxní“ reakce

Při podávání sedativ a hypnotik, jako je zolpidem, se vyskytují takové příznaky, jako je neklid, zvýšená nespavost, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, vztek, noční můry, halucinace, psychóza, nevhodné chování a další nežádoucí poruchy chování. Pokud k nim dojde, má se podávání přípravku přerušit. Tyto projevy 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 dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu), stejně jako při překročení maximální doporučené dávky zolpidemu. V případě výskytu takového chování (jako například řízení vozidla ve spánku) musí být z důvodu rizika pro pacienta i pro okolí zváženo přerušení léčby zolpidemem (viz body 5.1 a 4.8).

Tolerance

Při opakovaném podávání sedativ a hypnotik po dobu několika týdnů se může vyvinout určitá ztráta hypnotického účinku.

Závislost

Podávání sedativ a hypnotik, jako je zolpidem, může vést k rozvoji fyzické i psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje s dávkou a trváním léčby a je vyšší u pacientů s anamézou psychiatrických onemocnění a/nebo závislosti na alkoholu a drogách. Tito pacienti mají být během léčby hypnotiky pod pečlivým dohledem.

Při vzniku fyzické závislosti je náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky, jako jsou např. bolesti hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost a napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech může dojít k následujícím projevům: derealizace, depersonalizace, hyperakuzie, parestezie, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Návrat nespavosti

Při vysazení léčby benzodiazepiny nebo jim podobnými látkami se mohou znovu objevit příznaky, které k léčbě vedly, a to ve zvýšené intenzitě. Přítomny mohou být i další reakce, včetně změn nálad, úzkosti a neklidu. Je důležité, aby pacient o této možnosti věděl a neměl obavy, pokud po vysazení léčiva k těmto příznakům dojde.

Vzhledem ke skutečnosti, že je nebezpečí abstinčních symptomů nebo opakovaného výskytu ještě silnější nespavosti pravděpodobnější po náhlém vysazení léčby, doporučuje se vysazovat přípravek postupně. Jsou důkazy, že v případě sedativ a hypnotik s krátkodobým účinkem mohou zvláště při vysokých dávkách vzniknout abstinční příznaky i během intervalu mezi dávkami.

Porucha psychomotorických funkcí v následující den

Stejně jako ostatní sedativa a hypnotika má zolpidem tlumící účinek na CNS.

Riziko poruchy psychomotorických funkcí, včetně zhoršené schopnosti řízení, je v následující den vyšší, pokud:

- je zolpidem užit méně než 8 hodin před provozováním aktivit vyžadujících duševní bdělost (viz bod 4.7).
- je užitá dávka vyšší než doporučená;
- je zolpidem kombinován s jinými přípravky tlumícími činnost CNS nebo přípravky zvyšujícími hladinu zolpidemu v krvi, alkoholem nebo drogami (viz bod 4.5).

Dávku zolpidemu je nutno užit najednou bezprostředně před spaním a během téže noci neužívat další. V případě benzodiazepinů a jim podobných látek (jako je zolpidem) s krátkodobým účinkem mohou vzniknout abstinční příznaky i během intervalu mezi dávkami.

Těžká zranění

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem může zolpidem způsobovat ospalost a sníženou bdělost, což může vést k pádům a následně těžkým zraněním.

Pacienti se syndromem dlouhého QT intervalu

In vitro studie prokázala, že v experimentálních podmínkách za použití velmi vysokých koncentrací může dojít k redukcí 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.

Rizika souběžného užívání s opiáty

Současné užívání zolpidemu a opioidů zvyšuje riziko útlumu, respirační deprese a v krajních případech kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům si vyhrazujte souběžné předepisování zolpidemu a opioidů pro použití u pacientů, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby dostatečné.

Pokud je se rozhodnete předepisovat zolpidem současně s opioidy, předepište nejnižší možnou účinnou dávku s minimální dobou souběžného užívání a pozorně sledujte pacienty, zda nemají příznaky respirační deprese a sedace (viz bod 4.5).

Laktóza

Tablety přípravku Hypnogen obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol

Nedoporučuje se současné podávání zolpidemu s alkoholem.

Při podání léčiva v kombinaci s alkoholem může být zvýšen sedativní účinek zolpidemu. Toto ovlivňuje schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

Kombinace s přípravky tlumícími činnost CNS

Ke zvýraznění centrálního tlumivého účinku může dojít v případě současného užívání s antipsychotiky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky/sedativy, antidepresivy, opioidními analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky. Užívání zolpidemu s těmito léky může proto zvýšit ospalost a poruchu psychomotorických funkcí v následující den, včetně zhoršené schopnosti řízení (viz bod 4.4 a bod 4.7). U pacientů užívajících zolpidem v kombinaci s antidepresivy včetně bupropionu, desipraminu, fluoxetinu, sertralínu a venlafaxinu byly také hlášeny ojedinělé případy zrakových halucinací.

Současné podávání fluvoxaminu může zvýšit hladinu zolpidemu v krvi, proto se souběžné užívání nedoporučuje.

V případě opioidních analgetik může dojít k zesílení euforie vedoucí k větší psychické závislosti.

Inhibitory a induktory CYP450

Sloučeniny, které interagují s určitými jaterními enzymy (zejména cytochrom P450), mohou zesílit účinek některých hypnotik. Zolpidem se metabolizuje pomocí několika jaterních enzymů cytochromu P450, hlavně však cestou CYP3A4 a do určité míry CYP1A2.

Farmakodynamický účinek zolpidemu je snížen při současném podání s induktorem CYP3A4, jako je například rifampicin a třezalka tečkovaná. U třezalky tečkované byla prokázána farmakokinetická 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, proto se společné podávání nedoporučuje.

Avšak podává-li se zolpidem současně s itrakonazolem (inhibitor CYP3A4), farmakokinetické a farmakodynamické účinky se významně neliší. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Současné podání zolpidemu s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně), silným inhibitorem CYP3A4, prodloužilo poločas eliminace zolpidemu, zvýšilo celkovou AUC a snížilo zjevnou perorální clearance ve srovnání se souběžným podáním zolpidemu a placebo. Celková AUC zolpidemu při současném podání s ketokonazolem se zvýšila o faktor 1,83 ve srovnání se samostatným podáním zolpidemu. Není nutná rutinní úprava dávkování zolpidemu, avšak pacienty je třeba poučit, že užívání zolpidemu s ketokonazolem může prohloubit jeho sedativní účinky.

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

Současné podávání ciprofloxacinu může zvýšit hladinu zolpidemu v krvi, proto se souběžné užívání nedoporučuje.

Opioidy

Současné užívání benzodiazepinů a jiných sedativních hypnotik, včetně zolpidemu, a opioidů zvyšuje riziko útlumu, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu aditivního depresivního účinku na CNS. Omezte dávkování a trvání souběžného užívání benzodiazepinů a opiátů (viz bod 4.4).

Další léky:

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání zolpidemu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Údaje o podávání zolpidemu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky.

Pokud je přípravek 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.

Pokud je podáván zolpidem v pozdní fázi těhotenství nebo při porodu, lze vzhledem k farmakologickému účinku dané látky očekávat ovlivnění novorozence, jako je hypotermie, hypotonie a středně těžká deprese dechu. Byly hlášeny případy těžké respirační deprese u novorozenců, pokud byl ke konci těhotenství podáván zolpidem s dalšími přípravky tlumícími CNS.

U novorozenců narozených matkám, které během závěrečných fází těhotenství chronicky užívaly sedativa/hypnotika, se může rozvinout fyzická závislost a mohou se u nich v postnatálním období vyskytnout abstinenční příznaky.

Kojení

Malé množství zolpidemu proniká do mateřského mléka. Zolpidem se proto nemá podávat kojícím matkám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zolpidem má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Řidiče vozidel a obsluhu strojů je nutno varovat, že přípravek, stejně jako ostatní hypnotika, může ráno po užití způsobovat ospalost, delší reakční čas, závratě, spavost, rozmazané/dvojitě vidění, snížení pozornosti a narušení schopnosti řídit vozidla (viz bod 4.8). 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 chování jako „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

Jsou prokázány nežádoucí účinky zolpidemu závislé na dávce, zejména některé projevy v oblasti CNS. Jak je doporučeno v bodě 4.2, teoreticky by měly být menší, pokud je zolpidem podán těsně před spaním nebo po ulehnutí. Objevují se zejména u starších pacientů.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky s uvedením četnosti výskytu - 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).

Třída orgánového systému	Četnost	Možný nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce horních cest dýchacích, infekce dolních cest dýchacích
Poruchy imunitního systému	Není známo	Angioneurotický edém
Psychiatrické poruchy *	Časté	Halucinace, agitovanost, noční můry
	Méně časté	Zmatenost, podrážděnost
	Není známo	Neklid, agresivita, bludy, vztek, psychóza, poruchy chování, somnambulismus (viz bod 4.4), závislost (abstinenční příznaky nebo návrat nespavosti mohou nastat po přerušení léčby), poruchy libida, deprese (viz bod 4.4), euforická nálada.
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, bolest hlavy, závrať, zhoršená nespavost, kognitivní poruchy jako je anterográdní amnézie (amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním)
	Méně časté:	Třes.
	Není známo	Snížená bdělost, poruchy pozornosti, poruchy řeči.
Oční poruchy	Méně časté	Diplopie,
	Není známo	Rozmazané vidění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Respirační deprese (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	zvýšená hladina jaterních enzymů, hepatocelulární, cholestatické nebo kombinované poškození jater (viz body 4.2 a 4.3).
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	snížení chuti k jídlu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Vyrážka, pruritus, kopřivka, hyperhidróza

Poruchy svalové, kosterní a pojivové tkáně	Časté	Bolest zad
	Není známo	Svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Není známo	Poruchy chůze, tolerance léčiva, pád (zejména u starších pacientů a pokud nebyl zolpidem užit v souladu s předepsaným doporučením, viz, bod 4.4)

* Většina 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Při popsaných předávkováních samotným zolpidemem nebo současně s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu) byly hlášeny poruchy vědomí až po kóma a výrazně těžší symptomatologie, včetně fatálních případů.

Léčba

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

Zolpidem není dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotika-sedativa, látky příbuzné benzodiazepinům

ATC kód: N05CF02

Mechanismus účinku

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

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

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

U lidí: Zolpidem zkracuje spánkovou latenci a počet probuzení, prodlužuje délku spánku a zlepšuje jeho kvalitu. Tyto účinky jsou doprovázeny typickým EEG nálezem, odlišným od benzodiazepinů. Ve studiích, které sledovaly relativní trvání jednotlivých fází spánku, bylo potvrzeno, že zolpidem zachovává spánkovou architekturu. V doporučených dávkách nemá zolpidem vliv na trvání paradoxního spánku (REM). Zachování hlubokého spánku (fáze III a IV – spánek pomalých vln) může být vysvětleno selektivní vazbou zolpidemu na omega-1 receptory. Všechny zjištěné účinky zolpidemu jsou reverzibilní při použití antagonisty benzodiazepinu flumazenilu.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 s 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 % vs. 1,5 %), bolest hlavy (12,5 % vs. 9,2 %) a halucinace (7,4 % vs. 0 %) (viz body 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 0,5-3 hodinách. Biologická dostupnost je 70 % po perorálním podání, což je dáno středním stupněm first-pass metabolismu.

Distribuce

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

Eliminace

Poločas eliminace je krátký, průměrně 2,4 hodin ($\pm 0,2$ hod), a doba trvání účinku až 6 hodin. Zolpidem se vylučuje ve formě farmakologicky neaktivních metabolitů močí (56 %) a stolicí (37 %). Ve studiích bylo prokázáno, že zolpidem tartrát není dialyzovatelný.

Linearita

Farmakokinetický profil zolpidemu je v terapeutickém rozpětí dávek lineární a s opakovaným podáním se nemění.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů a u pacientů s poruchou jaterní funkce se zvyšují plazmatické koncentrace. U těchto pacientů může být nutná úprava dávkování.

U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů na dialýze, je patrné mírné snížení clearance. Ostatní farmakokinetické parametry zůstávají neovlivněny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Zolpidem obecně vykazuje nízký stupeň toxicity a většina příznaků u potkanů a opic byla zaznamenána v důsledku zesíleného hypnotického účinku zvláště při vysokých dávkách. Indukce jaterních enzymů, pravděpodobně vlivem adaptivního procesu, byla pozorována u potkanů při dávce 62,5 mg/kg/den. U opic nebyl zjištěn žádný cílový orgán a dávka 180 mg/kg/den byla netoxická.

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

Studie reprodukční toxicity byly prováděny při dávkách vyvolávajících vyšší hypnotické účinky a větší systémovou expozici než u člověka. Zolpidem a metabolity prostupují placentou a jsou v malém množství přítomny ve tkáních plodu. V těchto studiích zolpidem neměl teratogenní účinky a neovlivnil fertilitu a vývoj plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Hypromelóza 2910/6
Magnesium-stearát
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 300
Simetikonová emulze SE 4.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obah balení

Druh obalu: PVC/Al blistr, krabička
Velikost balení: 7, 15, 20, 30 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda GmbH, Konstanz, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

57/001/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.1. 1999

Datum posledního prodloužení: 6. 1. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2017