

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zolpidem Mylan 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg zolpidémium-tartarátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 47 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, oválne, filmom obalené tablety s nápisom „ZM“ a „10“ po stranách deliacej ryhy na jednej strane a „G“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zolpidem je indikovaný dospelým na krátkodobú liečbu nespavosti v situáciách, kde insomniá spôsobuje únavu alebo ťažkú vyčeranosť pacienta.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dĺžka liečby

Liečba má byť čo najkratšia. Vo všeobecnosti sa dĺžka liečby obyčajne pohybuje od niekoľkých dní do 2 týždňov, najviac do 4 týždňov, vrátane vysadenia liečby. Priebeh vysadenia liečby sa má prispôbiť individuálne.

Tak ako pri všetkých hypnotikách, dlhodobá liečba sa neodporúča a doba liečby nemá prekročiť štyri týždne. V niektorých prípadoch môže byť potrebné predĺženie liečby nad rámec maximálnej doby liečby, v takom prípade sa však vyžaduje opätovné zhodnotenie stavu pacienta, pretože riziko vzniku závislosti a zneužívania sa zvyšuje s dĺžkou liečby (pozri časť 4.4).

Liek účinkuje rýchlo a preto sa má užívať spolu s tekutinami tesne pred uložením sa do postele alebo až v posteli. Liek sa má užiť iba vtedy, ak je možné zabezpečiť dostatočnú dĺžku spánku (8 hodín).

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 najnižšia účinná denná dávka zolpidemu, ktorá nesmie presiahnuť 10 mg.

Starší pacienti (nad 65 rokov) a oslabení pacienti

Starší alebo oslabení pacienti môžu byť osobitne citliví na účinky zolpidemu, preto sa odporúča dávka 5 mg zolpidemu. Táto odporúčaná dávka nemá byť prekročená.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nakoľko klírens a metabolizmus zolpidemu sú znížené u pacientov s poruchou funkcie pečene, odporúča sa u týchto pacientov začať liečbu s dávkou 5 mg, pričom osobitná opatrnosť je potrebná u starších pacientov. U dospelých (do 65 rokov) sa dávka môže zvýšiť na 10 mg iba ak klinická odpoveď nie je postačujúca a liek je dobre znášaný.

Celková dávka Zolpidemu Mylan nemá u žiadneho pacienta prekročiť 10 mg.

Pediatrická populácia

Zolpidem sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov kvôli nedostatku údajov o použití v tejto vekovej kategórii. Dostupné dôkazy z placebo kontrolovaných klinických štúdií sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Zolpidem je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- so závažnou hepatálnou insuficienciou;
- so syndrómom spánkového apnoe;
- s myasténiou gravis;
- s náhlou a/alebo závažnou respiračnou insuficienciou;
- u ktorých sa v minulosti po užití zolpidemu vyskytol syndróm porúch správania počas spánku, pozri časť 4.4.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Ak je to možné, vždy je potrebné stanoviť príčinu nespavosti. Odstrániteľné príčiny je potrebné riešiť ešte pred podaním hypnotika. Ak nespavosť neustúpi v priebehu 7-14 dní liečby, môže sa jednáť o primárne psychiatrické alebo somatické ochorenie, ktoré sa musí zhodnotiť.

Pri predpisovaní zolpidemu je potrebné vziať do úvahy nasledujúce všeobecné informácie týkajúce sa účinkov pozorovaných po podávaní benzodiazepínov alebo iných hypnotík.

Tolerancia

V priebehu niekoľkých týždňov opakovaného užívania krátkodobo - pôsobiacich benzodiazepínov a látok príbuzných benzodiazepínom môže dôjsť k určitej strate hypnotickej účinnosti.

Závislosť

Užívanie zolpidemu môže viesť k zneužívaniu a/alebo vzniku fyzickej a psychickej závislosti. Riziko vzniku závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. Riziko zneužívania a vzniku závislosti sa zvyšuje aj u pacientov s anamnézou psychických porúch, drogovej, alkoholovej, liekovej závislosti alebo zneužívania drog. Zolpidem sa má u týchto pacientov používať s mimoriadnou opatrnosťou.

Závislosť sa môže vyskytnúť aj pri terapeutických dávkach a/alebo u pacientov bez prítomnosti rizikových faktorov. Ak sa už fyzická závislosť rozvinula, náhle ukončenie liečby je sprevádzané abstinenčnými príznakmi. Tieto môžu byť napríklad bolesti hlavy alebo bolesti svalov, výrazná úzkosť a napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť a nespavosť. V závažných prípadoch sa môžu objaviť

nasledovné príznaky: derealizácia, depersonalizácia, hyperakúzia, znecitlivenie a brnenie v končatinách, precitlivenosť na svetlo, hluk a fyzický kontakt, halucinácie alebo epileptické kŕče.

Návrat („rebound fenomén“) nespavosti

Po vysadení hypnotika sa môže vo zvýšenej miere opätovne objaviť prechodný syndróm, ktorého príznaky si predtým vyžiadali liečbu benzodiazepínmi alebo látkami príbuznými benzodiazepínom. Tieto môžu byť sprevádzané ďalšími reakciami vrátane zmien nálad, úzkosti a nepokoja.

Je dôležité, aby pacient vedel o možnosti vzniku rebound fenoménu, a aby nemal obavy, keď pri vysadzovaní lieku dôjde k uvedeným príznakom. Existujú náznaky, že v prípade benzodiazepínov alebo látok príbuzných benzodiazepínom s krátkym trvaním účinku sa abstinenčné príznaky môžu prejavovať aj počas intervalu medzi jednotlivými dávkami, najmä ak sú dávky vysoké.

Keďže riziko symptómov z vysadenia/rebound fenoménu sa pravdepodobnejšie vyskytne po náhlom vysadení liečby, odporúča sa postupné znižovanie dávky.

Trvanie liečby

Trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri časť 4.2), pričom nemá presiahnuť 4 týždne vrátane vysadenia liečby. Predĺženie liečby nad toto obdobie si však vyžaduje opätovné zhodnotenie stavu pacienta.

Na začiatku liečby je vhodné pacienta informovať o jej krátkodobom trvaní.

Amnézia

Benzodiazepíny alebo látky príbuzné benzodiazepínom môžu navodiť anterogradnú amnéziu. K tomuto stavu obyčajne dochádza niekoľko hodín po užití zolpidemu. Kvôli zníženiu rizika majú mať pacienti zaručený 7-8 hodinový neprerušovaný spánok (pozri časť 4.8).

Psychiatrické a „paradoxné“ reakcie

Počas užívania benzodiazepínov alebo látok príbuzných benzodiazepínom sa môžu objaviť reakcie, ako nepokoj, rozrušenie, podráždenosť, agresivita, bludy, návaly zlosti, nočné mory, halucinácie, psychózy, námesačnosť a iné nevedomé správanie vyskytujúce sa v noci, ako je konzumácia jedla alebo vedenie vozidla, nevhodné správanie, zvýšená nespavosť a objavujú sa aj iné nežiaduce poruchy týkajúce sa správania. Po vzniku týchto reakcií je potrebné liečbu prerušiť. Uvedené reakcie sa častejšie vyskytujú u starších osôb.

Somnambulizmus a s tým spojené správanie

U pacientov, ktorí užíli zolpidem a neboli úplne prebudení zo spánku, bola zaznamenaná námesačnosť a iné s tým spojené správanie, ako vedenie vozidla v spánku, príprava a konzumovanie jedla, telefonovanie alebo sexuálne aktivity, s amnéziou tejto udalosti. Tieto udalosti sa môžu vyskytnúť po prvom alebo po ktoromkoľvek nasledujúcom užití zolpidemu. Pre riziko ohrozenia samotného pacienta a iných osôb, okamžite ukončíte liečbu v prípade, že sa u pacienta vyskytne syndróm porúch správania počas spánku (pozri časť 4.3). Zdá sa, že užívanie alkoholu a iných látok tlmiacich činnosť CNS spolu so zolpidemom zvyšuje riziko takéhoto správania, rovnako ako užívanie zolpidemu v množstvách väčších, ako je maximálna odporúčaná dávka. Je potrebné dôkladne zvážiť prerušenie užívania zolpidemu u pacientov, u ktorých sa zaznamenalo takéto správanie (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Zhoršenie psychomotorických schopností nasledujúci deň

Zolpidem, podobne ako iné sedatíva/hypnotiká má supresívny účinok na CNS. Riziko zhoršenia psychomotorických schopností nasledujúci deň vrátane zhoršenej schopnosti viesť vozidlá je vyššie, ak:

- sa zolpidem 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 zolpidem podáva súbežne s inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS, s inými liekmi zvyšujúcimi hladinu zolpidemu v krvi, s alkoholom alebo s nezákonnými drogami (pozri časť 4.5).

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

Pacienti so syndrómom predĺženého QT intervalu

In vitro štúdia preukázala, že za experimentálnych podmienok, pri použití veľmi vysokých koncentrácií, zolpidem môže 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 zolpidemom, na základe pomeru prínosu/rizika, u pacientov so známym vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, dôsledne zvážiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Starší a zoslabnutí pacienti majú dostať nižšiu dávku: pozri odporučené dávkovanie (časť 4.2).

V dôsledku myorelaxačného a sedatívneho účinku môže dôjsť k pádom a následne k vzniku zranení, najmä u starších osôb pri nočnom vstávaní.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou je potrebná opatrnosť, hoci úprava dávkovania nie je nutná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie dýchania

Pri predpisovaní zolpidemu pacientom s chronickou respiračnou insuficienciou je potrebná opatrnosť, pretože benzodiazepíny znižujú dychovú aktivitu. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy, že úzkosť alebo rozrušenie sa opisujú ako známky zhoršenia respiračnej insuficiencie.

Riziko súbežného užívania s opioidmi

Súbežné užívanie opioidov s benzodiazepínmi alebo inými sedatívami/hypnotikami vrátane zolpidemu môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká by súbežné predpisovanie sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, ako je zolpidem s opioidmi malo byť určené pre pacientov, u ktorých nie je možná iná alternatívna liečba.

Ak sa rozhodne o súbežnom podávaní zolpidemu s opioidmi, má byť predpísaná najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie (pozri aj všeobecné odporúčanie dávok v časti 4.2).

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní kvôli prejavom a príznakom útlmu dýchania a sedácie. V súvislosti s tým sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov (ak je to možné), aby si boli vedomí týchto prejavov (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Benzodiazepíny a látky príbuzné benzodiazepínom nie sú indikované na liečbu pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou, pretože môžu prispieť k vzniku encefalopatie.

Použitie u pacientov so psychózami

Benzodiazepíny a látky príbuzné benzodiazepínom sa neodporúčajú ako primárna liečba.

Depresia a samovražedné správanie

Benzodiazepíny a látky príbuzné benzodiazepínom sa nemajú užívať samostatne na liečbu depresie alebo úzkosti spojenej s depresiou (u takýchto pacientov môže dôjsť k navodeniu samovražedných sklonov) a u pacientov s anamnézou samovražedných sklonov. Zolpidem sa má pacientom so znakmi depresie podávať s opatrnosťou. Pacienti môžu mať samovražedné sklony. Vzhľadom na možnosť úmyselného predávkovania je potrebné týmto pacientom predpisovať len najnižšie možné zásoby lieku. Už existujúca depresia sa môže prejaviť počas užívania zolpidemu. Keďže nespavosť môže byť symptómom depresie, je potrebné znova zhodnotiť stav pacienta, ak nespavosť pretrváva.

Niekoľko epidemiologických štúdií poukazuje na zvýšený výskyt samovrážd a pokusov o samovraždu u pacientov liečených benzodiazepínmi a inými hypnotikami vrátane zolpidemu, bez ohľadu na to, či trpia alebo netrpia depresiami. Príčinná súvislosť však nebola preukázaná.

Použitie u pacientov s anamnézou alkoholovej alebo drogovej závislosti

Benzodiazepíny a látky príbuzné benzodiazepínom sa majú u pacientov s anamnézou alkoholovej alebo drogovej závislosti používať s maximálnou opatrnosťou. Počas liečby zolpidemom musia byť títo pacienti pod starostlivým dohľadom vzhľadom na riziko vzniku návyku a psychologickej závislosti.

Použitie u pacientov s intoleranciou galaktózy

Keďže 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

Pri použití iných psychoaktívnych látok je potrebná zvýšená opatrnosť.

Zolpidem Mylan 10 mg sa neodporúča užívať súbežne s alkoholom. Pri užívaní zolpidemu s alkoholom môže dôjsť k zosilneniu jeho sedatívneho účinku. V dôsledku toho môže dôjsť k ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Kombinácia s liekmi s tlmivým účinkom na CNS

Pri súbežnom užívaní s antipsychotikami (neuroleptikami), hypnotikami, anxiolytikami/sedatívami, antidepressívami, opiátmi (opioidnými analgetikami), antiepileptikami, anestetikami a antihistaminikami so sedatívnymi účinkami môže dôjsť k prehĺbeniu centrálného útlmu. Z toho dôvodu môže súbežné užívanie zolpidemu 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 zolpidem s antidepressívami s obsahom bupropiónu, dezipramínu, fluoxetínu, sertralínu a venlafaxínu.

Fluvoxamín je silný inhibítor CYP1A2 a mierny až stredný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4. Súbežné užívanie fluvoxamínu môže zvýšiť hladinu zolpidemu v krvi, preto sa takéto súbežné užívanie neodporúča.

V prípade opioidov sa môže tiež objaviť zvýraznenie eufórie, čo môže viesť k zvýšeniu psychologickej závislosti.

Zdá sa, že zolpidémiumtartarát interaguje so sertralínom. Táto interakcia môže spôsobiť zvýšenú ospalosť. Boli tiež hlásené prípady vizuálnych halucinácií.

Opioidy

Súbežné užívanie so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, ako je zolpidem s opioidmi môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a smrti, vzhľadom na aditívny tlmivý účinok na CNS. Dávka a dĺžka súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

CYP450 inhibítory a induktory

Zolpidem je metabolizovaný niektorými izoenzymami zo systému cytochrómu P450. Hlavným enzýmom je CYP 3A4 s príspevom enzýmu CYP 1A2. Nakoľko CYP3A4 zohráva významnú úlohu v metabolizácii zolpidemu, majú sa zväziť možné interakcie s liekmi, ktoré sú substrátom alebo indukujú CYP3A4.

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

Farmakodynamický účinok zolpidemu sa pri súbežnom užívaní s induktormi CYP3A4 ako napr. rifampicín a ľubovník bodkovaný znižuje. Preukázaná bola farmakokinetická interakcia ľubovníka

bodkovaného so zolpidemom. Pri súbežnom podávaní zolpidemu s ľubovníkom bodkovaným sa stredná hodnota C_{max} a AUC znížila (o 33,7 a 30,0 % v uvedenom poradí) v porovnaní pri samostatnom podávaní zolpidemu. Súbežné podávanie sa neodporúča, keďže ľubovník bodkovaný môže znížiť hladinu zolpidemu v krvi. Rifampicín (induktor CYP3A4) indukuje metabolizmus zolpidemu, čo vedie približne k 60 % zníženiu maximálnych plazmatických koncentrácií a k možnému zníženiu účinnosti. Podobné účinky je možné očakávať aj pri iných silných induktoroch enzýmov cytochrómu P450. Avšak, keď sa zolpidemiumtartarát užíval s itrakonazolom (CYP3A4 inhibítor), jeho farmakokinetika a farmakodynamika neboli výrazne ovplyvnené. Klinický význam tohto záveru nie je známy.

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

Iné lieky

Pri podávaní zolpidemu s warfarínom, haloperidolom, digoxínom alebo ranitidínom, neboli pozorované žiadne významné farmakokinetické interakcie. Súbežné podávanie chlórpromazínu nemení farmakokinetiku zolpidemu, ale zolpidem spôsobuje zníženie C_{max} a predĺžil sa tiež eliminačný polčas.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na nedostatok informácií nie je možné hodnotiť bezpečnosť zolpidemu počas gravidity a dojčenia.

Gravidita

Hoci štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne ani embryotoxické účinky, údaje o bezpečnosti počas tehotenstva u človeka nie sú známe. Z toho dôvodu sa zolpidem nemá užívať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra.

Zolpidem prestupuje placentou. Údaje získané z kohortných štúdií rozsiahlej skupiny tehotných žien (viac ako 1 000 ukončených tehotenstiev) nepreukázali malformácie po expozícii benzodiazepínom počas prvého trimestra gravidity. Niektoré prípadové štúdie však preukázali zvýšený výskyt rázštepú pier a podnebia spojených s užívaním benzodiazepínov počas tehotenstva.

Po podaní benzodiazepínu počas druhého a/alebo tretieho trimestra gravidity boli hlásené prípady zníženej pohyblivosti plodu a variability srdcovej frekvencie plodu.

Ak sa zo zrejmých lekárskeho dôvodov zolpidem podá počas neskorého štádia gravidity alebo počas pôrodu, v dôsledku farmakologického účinku lieku je možné u novorodenca predpokladať hypotermiu, hypotóniu, problémy s kŕmením a stredne ťažký útlm dýchania. Boli hlásené prípady ťažkej neonatálnej respiračnej depresie.

U detí matiek, ktoré chronicky užívali benzodiazepíny alebo látky príbuzné benzodiazepínom počas neskorých štádií tehotenstva, sa môžu objaviť abstinenčné príznaky v postnatálnom období v dôsledku vzniku fyzickej závislosti. V postnatálnom období sa odporúča novorodenca primerane sledovať.

Ak sa zolpidem predpíše žene vo fertilnom veku, je potrebné ju informovať o tom, aby sa poradila so svojím lekárom o ukončení užívania zolpidemu, ak plánuje otehotnieť alebo ak má podozrenie, že je tehotná.

Dojčenie

Zolpidem v malom množstve prechádza do materského mlieka. Z toho dôvodu sa zolpidem nemá podávať dojčiacim matkám, pretože účinky na dieťa neboli preskúmané.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zolpidem Mylan 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, 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 zolpidemu a vedením vozidla, obsluhovaním strojov a prácou vo výškach.

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

Okrem toho súbežné podanie zolpidemu 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 zolpidem s alkoholom alebo inými psychoaktívnymi látkami.

4.8 Nežiaduce účinky

Zdá sa, že tieto účinky súvisia s individuálnou citlivosťou, pričom častejšie sa vyskytujú v priebehu 1 hodiny po užití lieku, ak pacient nejde spať alebo ak nezaspí okamžite (pozri časť 4.2).

Výskyt nežiaducich účinkov sa uvádza v nižšie uvedenej tabuľke za použitia nasledovnej konvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane izolovaných hlásení, neznáme (z dostupných údajov).

Je dokázaná súvislosť medzi dávkou a účinkami spojenými s užitím zolpidemu, najmä niektorými účinkami na CNS a gastrointestinálny trakt. Teoreticky by mali byť tieto účinky nižšie, ak sa zolpidem užije bezprostredne pred spaním. Tieto účinky sa vyskytujú najčastejšie u starších pacientov.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest, infekcie dolných dýchacích ciest				
Poruchy imunitného systému					Angioneurotický edém
Psychické poruchy	Halucinácie, agitácia, nočné mory, depresia (pozri časť 4.4)	Podráždenosť, zmätenosť-nepokoj, agresia, somnambulizmus a syndróm porúch správania počas spánku (pozri časť 4.4), euforická nálada	Poruchy libida	Klamlivé predstavy, závislosť (abstinenčné syndrómy alebo rebound fenomén sa môžu vyskytnúť po prerušení liečby)	Hnev, psychóza, nezvyčajné správanie
Poruchy nervového systému	Somnolencia, bolesť hlavy, závraty,	Tremor, poruchy pozornosti, porucha reči			Znížená úroveň vedomia

	zvýšená nespavosť, kognitívne poruchy ako anterográdna amnézia (amnestické účinky môžu súvisieť s neprimeraným správaním)				
Poruchy oka		Dvojité videnie			Rozmazané videnie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Respiračná depresia (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť				
Poruchy pečene a žľazových ciest		Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	Hepatocelulárne, cholestatické alebo zmiešané poškodenie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3)		
Poruchy metabolizmu a výživy					Porucha chuti do jedla
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, svrbenie, nadmerné potenie	Žihlavka		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Svalová slabosť			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava		Paradoxné reakcie, poruchy chôdze, pády (prevažne u starších pacientov a ak sa zolpidem neužíval podľa predpísaného odporúčania) (pozri časť 4.4)		Tolerancia na liek

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

Príznaky

Pri predávkovaní samotným zolpidemom alebo spolu s inými látkami tlmiacimi CNS (vrátane alkoholu) sa zaznamenala porucha vedomia v rozmedzí od somnolencie až po kómu a boli hlásené prípady úmrtia.

Liečba

Majú sa použiť všeobecné symptomatické a podporné opatrenia. Ak je to vhodné, má sa vykonať okamžitý výplach žalúdka. Ak je potrebné treba podať intravenózne tekutiny. Ak vyprázdnenie žalúdka nebude mať želaný účinok, kvôli zníženiu ďalšieho vstrebávania látky sa má podať aktívne uhlie. Je nutné monitorovanie respiračných a kardiovaskulárnych funkcií. Látky so sedatívnym účinkom je nutné vysadiť aj v prípade excitácie.

Pri závažných príznakoch je možné zvážiť podanie flumazenilu.

Bolo hlásené, že počas eliminácie flumazenilu je okolo 40 – 80 minút. Pacienti majú byť pod prísny dozorom, vzhľadom na jeho rýchly nástup účinku; môžu byť potrebné ďalšie dávky flumazenilu. Avšak podanie flumazenilu môže prispieť k vzniku neurologických symptómov (krče).

Hemodialýza a forsírovaná diuréza sú neúčinné vzhľadom na veľký distribučný objem a vysokú väzbu zolpidemu na plazmatické bielkoviny.

Pri liečbe predávkovania akýmkoľvek liekom je potrebné myslieť na možnosť užitia viacerých liekov súčasne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypnotiká a sedatíva, liečivá príbuzné benzodiazepínom
ATC kód: N05CF02

Zolpidem je imidazopyridín, ktorý sa prednostne viaže na subtyp omega-1 (známy je tiež ako subtyp 1 benzodiazepínov), čo zodpovedá GABA-A receptoru, ktorý obsahuje alfa-1 subjednotku, zatiaľ čo benzodiazepíny sa neselektívne viažu aj na omega-1 aj omega-2 subtypy. Ovplyvnenie toku chloridových aniónov prostredníctvom týchto receptorov vedie k špecifickému sedatívnemu účinku, ktorý reprezentuje zolpidem. Tieto účinky možno zvrátiť benzodiazepínovým antagonistom flumazenilom.

U zvierat: Selektívna väzba zolpidemu 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: Zolpidem skracuje nástup spánku, znižuje počet prebudení, čo zvyšuje dĺžku a 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 zolpidem vo všeobecnosti zachoval jednotlivé štádiá spánku.

Pri odporúčanej dávke zolpidem neovplyvňuje REM fázu. Zachovanie hlbokého spánku (fáza 3 a 4 – NREM) môže byť vysvetlený selektívnou väzbou zolpidemu na omega-1 receptory.

Všetky známe účinky zolpidemu sú zvrátiteľné benzodiazepínovým antagonistom flumazenilom.

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

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

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

U niektorých pacientov môže byť účinná nižšia dávka 5 mg.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť zolpidemu u pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená. V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu s 201 deťmi od 6 do 17 rokov s insomniou súvisiacou s poruchou pozornosti sprevádzanou hyperaktivitou (ADHD – attention deficit hyperactivity disorder) sa nepodarilo preukázať účinnosť zolpidemu v dávke 0,25 mg/kg/deň (maximálna dávka 10 mg/deň) v porovnaní s placebom. Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému tvorili najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti pozorované pri liečbe zolpidemom oproti placebo a zahŕňajú závrat (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

Zolpidem sa rýchlo vstrebáva a má rýchly nástup hypnotického účinku. Jeho biologická dostupnosť po perorálnom podaní je 70 %. Po podaní terapeutických dávok vykazuje lineárnu kinetiku. Terapeutické plazmatické hladiny sa pohybujú od 80 do 200 ng/ml. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne 0,5-3 hod po podaní liečiva.

Distribúcia

Distribučný objem zolpidemu u dospelých je 0,54 l/kg a klesá na 0,34 l/kg u starších osôb.

Väzba na plazmatické bielkoviny je 92 %. Účinok pri prvom prechode pečeňou (first-pass) je približne 35 %. Ukázalo sa, že opakované podávanie neovplyvňuje väzbu látky na plazmatické bielkoviny, čo naznačuje chýbanie súťaženia medzi zolpidemom a jeho metabolitmi o väzbové miesta.

Eliminácia

Polčas eliminácie je krátky, v priemere 2,4 hod, a trvanie účinku je najviac 6 hodín.

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

V štúdiách sa ukázalo, že zolpidem sa nedá odstrániť z cirkulácie dialýzou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou sa pozoruje zníženie klírensu stredného stupňa (nezávisle od možnej dialýzy). Ostatné farmakokinetické parametre zostávajú neovplyvnené.

Starší pacienti

U starších pacientov a u pacientov s hepatálnou insuficienciou stúpa biologická dostupnosť zolpidemu. Klírens sa znižuje a predlžuje sa polčas eliminácie (približne 10 hod).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s cirhózou pečene sa pozorovalo 5-násobné zvýšenie hodnoty AUC a 3-násobné predĺženie biologického polčasu zolpidemu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zolpidem má všeobecne nízku toxicitu. Väčšina účinkov u potkanov a opíc bola pozorovaná v dôsledku zvýšeného hypnotického účinku, hlavne pri vysokých dávkach.

Indukcia pečenejých enzýmův bola u potkanův pozorovaná pri dávke 62,5 mg/kg/deň, vzhľadom na adaptívny proces. U opíc neboli určené žiadne cieľové orgány a dávka 180 mg/kg/deň nebola toxická.

Zolpidem nebol genotoxický pre génové mutácie, chromozómové odchýlky a testy opravy DNA. Dlhodobé (2-ročné) štúdie karcinogenity nepotvrdili žiadne karcinogénne účinky u potkanův a myší.

Štúdie reprodukčnej toxicity sa vykonali za použitia dávok indukujúcich vyšší hypnotický účinok a väčšiu systémovú expozíciu ako u ľudí.

Zolpidem a jeho metabolity prechádzajú placentou a nachádzajú sa v malých množstvách v tkanivách plodu.

V týchto štúdiách nemal zolpidem teratogénne účinky a nemal vplyv na plodnosť alebo vývoj plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, predželatinovaný kukuričný škrob, stearát horečnatý.

Obal

Hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), polysorbát 80 (E 433), makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 alebo 250 filmom obalených tabliet v blistri z PVC/Al fólie alebo v polypropylénových fľašiach s viečkom z polyetylénu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

57/0278/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09.septembra 2005

Dátum predĺženia registrácie: 4. februára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022