

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYPNOGEN

10 mg potahované tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg zolpidemi tartras

Pomocné látky: 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 poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba nespavosti tam, kde nespavost zneschopňuje nebo vede k těžkému stresu nemocného. Stejně jako u ostatních hypnotik se nedoporučuje dlouhodobé podávání a doba léčby by měla být co nejkratší.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné informace

Zolpidem působí rychle, a proto se podává bezprostředně před ulehnutím nebo po ulehnutí. Přípravek by měl být užíván pouze v případě, že lze zajistit dostatečnou délku spánku (7 – 8 hodin) (viz 4.4.2).

Dospělí

Doporučená denní dávka pro dospělé je 10 mg.

Starší pacienti

Starší pacienti (nad 65 let) nebo oslabení nemocní mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, v těchto případech se doporučuje podání pouze 5 mg. Celková dávka zolpidemu nemá překročit 10 mg.

Jaterní nedostatečnost

Clearance a metabolismus zolpidemu se při jaterní nedostatečnosti snižují. U takových nemocných, stejně jako u starších pacientů, se má začít podávat 5 mg. Starším nemocným se má věnovat zvláštní pozornost. Není-li dosaženo dostatečné klinické odpovědi a lék je dobře snášen, lze u dospělých (mladších 65 let) dávku zvýšit na 10 mg.

Ledvinová nedostatečnost

U pacientů s nedostatečností ledvin není třeba dávkování nijak upravovat.

Stejně jako u ostatních hypnotik se nedoporučuje dlouhodobé podávání, doba léčby nemá překročit 2 - 4 týdny.

V nezbytných případech je možné prodloužení podávání, ale až po opětovném přehodnocení stavu nemocného.

4.3 Kontraindikace

- precitlivělost na zolpidem nebo ostatní složky přípravku
- obstrukční spánková apnoe
- myastenia gravis
- těžká jaterní nedostatečnost

- akutní nebo těžká respirační nedostatečnost.

Z důvodu nedostatečných údajů je Hypnogen kontraindikován u dětí a mladistvých do 18 let.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Tam, kde je to možné, se má před podáním hypnotika stanovit a léčit příčina nespavosti.

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

Zvláštní skupiny nemocných

starší pacienti:

Viz doporučené dávkování

dechová nedostatečnost:

Hypnotika mohou tlumit aktivitu dechového centra, zolpidem je proto třeba předepisovat opatrně pacientům se sníženou respirační funkcí. Studie u zdravých osob nebo u pacientů s mírnou až střední chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální však dosud tlumivý účinek zolpidemu neprokázaly.

psychotická onemocnění:

Hypnotika nejsou doporučena k primární léčbě psychotických onemocnění.

deprese:

Ačkoli se neprojevily žádné klinicky významné farmakokinetické a farmakodynamické interakce se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (viz 4.5), stejně jako ostatní sedativa a hypnotika se má zolpidem podávat opatrně pacientům s příznaky deprese. Pacientům se sebevražednými sklony se má vzhledem k riziku záměrného předávkování podávat nejmenší možná dávka.

játerní nedostatečnost:

Viz doporučené dávkování

Všeobecné informace

Dále jsou uvedeny všeobecné informace vztahující se ke známým účinkům hypnotik, které je třeba brát v úvahu při jejich předepisování:

amnezie

Sedativa a hypnotika mohou vyvolat anterográdní amnezii, ke které nejčastěji dochází několik hodin po podání látky. Riziko pro pacienta se sníží při zajištění nepřerušovaného spánku po dobu 7 - 8 hodin.

psychiatrické a "paradoxní" reakce

Při podávání sedativ a hypnotik se vyskytují takové příznaky, jako je neklid, zvýšená nespavost, nervozita, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, nevhodné chování, náměšičnost a další nežádoucí poruchy chování. Pokud k nim dojde, má se podávání přípravku přerušit. Tyto projevy jsou pravděpodobnější u starších nemocných.

tolerance

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

závislost

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

Souběžné podávání s benzodiazepiny je zbytečné a riskantní; zvyšuje se totiž nebezpečí vzniku závislosti. Doporučuje se tedy informovat pacienta ještě před zahájením léčby o tom, že je délka takové léčby omezena.

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,

necitlivost a palčivost končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

návrat nespavosti

Při vysazení léčby hypnotiky 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.

Tablety přípravku Hypnogen obsahují monohydrát laktózy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

Jsou důkazy, že v případě sedativ a hypnotik s krátkodobým účinkem mohou zvláště při vysokých dávkách vzniknout abstinční příznaky i během intervalu mezi dávkami.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučuje se: současné podávání s alkoholem.

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

Je třeba brát v úvahu: kombinace s látkami tlumícími centrální nervový systém.

Ke zvýšenému útlumu centrálního nervového systému může dojít v případech současného podávání zolpidemu s psychofarmaky (neuroleptiky), hypnotiky, anxiolytiky-sedativy, antidepresivy, opioidními analgetiky, antiepileptiky, anestetiky a sedativními antihistaminiky.

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

Sloučeniny, které inhibují určité jaterní 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. Rifampicin indukuje metabolismus zolpidemu, což vede asi k 60% snížení maximálních plazmatických koncentrací a k potenciálně nižší účinnosti. Podobné účinky lze očekávat také u jiných silných induktorů enzymů cytochromu P450. Sloučeniny, které inhibují jaterní enzymy (zvláště CYP3A4), mohou plazmatické koncentrace zvyšovat a tím mohou zvyšovat i aktivitu zolpidemu. Podává-li se zolpidem souběžně s itrakonazolem (inhibitor CYP3A4), farmakokinetické a farmakodynamické účinky se významně neliší. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Zdá se, že tartarát zolpidemu se vzájemně ovlivňuje se sertralinem. Tato interakce může vést ke zvýšené ospalosti. Byly zaznamenány i ojedinělé případy vizuálních halucinací.

Plazmatické koncentrace zolpidemu se mohou zvyšovat vlivem ritonaviru (riziko extrémní sedace a útlumu dýchání). Souběžné podávání se tedy nedoporučuje.

Ostatní:

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

4.6 Těhotenství a kojení

Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly teratogenní nebo embryotoxický účinek, nebyla dosud stanovena bezpečnost podávání v těhotenství. Stejně jako ostatní podobné látky, zolpidem se nesmí podávat v těhotenství, zvláště pak během prvního trimestru.

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 z naléhavých lékařských důvodů podáván zolpidem v pozdní fázi těhotenství nebo při porodu, lze vzhledem k farmakologickému účinku dané látky očekávat ovlivnění novorozence, jako je hypotermie, hypotonie a středně silná deprese dechu.

Malé množství zolpidemu proniká do mateřského mléka. Podávání zolpidemu kojícím matkám je kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Řidiči motorových vozidel a osoby obsluhující stroje mají být upozorněni na to, že stejně jako u jiných hypnotik je zde možné riziko ranní ospalosti. Ke snížení tohoto rizika je doporučen plný noční spánek (7-8 hod).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se vyskytují nežádoucí účinky na nervový systém. Objevují se zejména u starších osob a jsou závislé na podané dávce zolpidemu. Jejich výskyt lze minimalizovat podáním tablety těsně před spaním nebo po ulehnutí.

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 ($< 1/10000$), neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Četnost	Možný nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Zmatenost, halucinace
	Vzácné	Noční můry, neklid, zvýšená nespavost, změny libida, nervozita, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, poruchy chování (nevhodné chování), náměsíčnost
	-	Deprese (demaskovaná)**
Poruchy nervového systému	Časté	Točení hlavy, bolest hlavy, ospalost během dne
	Méně časté	Snížená bdělost, amnezie*
Oční poruchy	Vzácné	Diplopie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nevolnost, zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Vzácné	Kožní reakce
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Méně časté	Svalová bolest
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Méně časté	Únava
	Vzácné	Paradoxní reakce

*Amnezie

Při podávání terapeutických dávek může dojít k anterográdní amnezii. Riziko se zvyšuje při vyšším dávkování. Amnestické účinky mohou být spojeny s nevhodným chováním.

Psychiatrické a "paradoxní" reakce

Při podávání zolpidemu se mohou vyskytnout příznaky jako je neklid, zvýšená nespavost, nervozita, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, nevhodné chování, náměsíčnost a další nežádoucí poruchy chování. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u starších nemocných. Podávání přípravku by v tomto případě mělo být okamžitě ukončeno.

Závislost

Při podávání zolpidemu v souladu s doporučeními (dávkování, doba podávání a upozornění) je riziko abstinenčních příznaků nebo opětovné objevení příznaků minimální.

Rozvoj tolerance, abstinenční příznaky nebo opětovné objevení příznaků se však může vyskytnout u pacientů se závislostí na alkoholu a drogách nebo s psychiatrickým onemocněním v anamnéze a léčených zolpidemem jinak, než je doporučeno.

****Deprese**

Zolpidem může demaskovat již existující depresi. Vzhledem k tomu, že nespavost může být projevem deprese, je třeba při přetrvávání nespavosti opakovaně přehodnotit stav pacienta.

4.9 Předávkování

Při popsáných předávkováních samotným zolpidemem se poruchy vědomí pohybovaly od spavosti až po lehké koma. Při předávkování dávkami až do 400 mg došlo vždy k úplnému zotavení. Předávkování zolpidemem spolu s dalšími látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně alkoholu) vedlo k výrazně těžším projevům, někdy i fatálním.

Používají se obecná symptomatologická a podpůrná opatření. Není-li vhodný výplach žaludku, podává se ke snížení vstřebávání aktivní uhlí. Sedativa se podávat 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

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Farmakokinetika je v terapeutickém rozpětí dávek lineární. Biologická dostupnost je asi 70 % a maximální koncentrace jsou dosahovány po 0,5-3 hodinách. Interindividuální variabilita je vysoká (CV% AUC: 60-70 % a Cmax 40-50%).

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 92 %. Distribuční objem je 0,5 l/kg.

Biotransformace a vylučování

Zolpidem se metabolizuje několika enzymy CYP 450, hlavně však cestou CYP3A4. Poločas vylučování je 0,8-3,2 hodiny. Zolpidem se vylučuje ve formě neaktivních metabolitů močí (56%) a stolicí (29-42%). Clearance je přibližně 300 ml/min.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů byla zjištěna nižší clearance - asi okolo 100 ml/min. U skupiny pacientů (ve věku 81 - 95 let) se maximální plazmatické koncentrace zvýšily asi na 80 % bez signifikantní změny poločasu vylučování.

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

U pacientů s jaterní nedostatečností je zvýšena biologická dostupnost a poločas vylučování se prodlužuje. U pacientů s cirhózou jater se projevilo pětinasobné zvětšení AUC a trojnásobné prodloužení poločasu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

V neklinických studiích byly zjištěny účinky pouze při podání dávek značně přesahujících maximální dávkování u člověka, což mělo pro klinické použití pouze malý význam.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Hypromelosa 2910/6

Sodná sůl kroskarmelosy

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 velikost 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

Nycomed GmbH, Konstanz, Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

57/001/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.1.1999 / 18.5.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.7.2012