

## Nasjonale referanseområder z-hypnotika

v/Jon Andsnes Berg, Haukeland Universitetssykehus

### Mandat

De klinisk farmakologiske laboratoriene i Norge angir referanseområder for z-hypnotika ulikt. Gruppen har fått i oppdrag å se nærmere på referanseområdene for z-hypnotika. Målet er å komme fram til omforente referanseområder nasjonalt.

Det var i NFKF workshop 2014 enighet om et

- Det er lite hensiktsmessig å angi nedre grenser for referanseområdene for z-hypnotika. Nedre referanseområde medfører at enkelt svar utgis merket lav noe som kan gi uheldig signal til rekvirent. Mange brukere av lav dose kan ha utmerket effekt tross konsentrasjoner under dagens referanseområder.
- Øvre referansegrense bør gjenspeile hva som er vanlig i morgenprøve ved terapeutisk bruk av vanlige doser. Man bør da ta utgangspunkt i doseanbefalinger gitt i preparatomtalen.

### Dagens referanseområder

	<b>Zolpidem (nmol/l)</b>	<b>Zopiklon (nmol/l)</b>
UNN, Tromsø	50-400 (2-5 timer)	10-50 (12 timer)
St. Olavs Hospital	50-400 (2-5 timer)	10-50 (12 timer)
Haukeland	50-400 (2-5 timer)	10-50 (12 timer)
OUS	<300	<100
Diakonhjemmet	<300 (12-24 timer)	<100 (12-24 timer)

## Litteraturreferanser Zolpidem

Studier	Populasjon	Cmax <sup>a</sup>	Tmax <sup>b</sup>	T1/2 <sup>b</sup>	4 t <sup>a</sup>	5,5 t <sup>a</sup>	8 t <sup>a</sup>	9,5 t <sup>a</sup>	Dose (mg)
Greenblatt'13	19M	400	0.8	2.3	213		65		10
	14F	572	0.8	2.4	297		94		
Vlase'12	20 unge	182	0.8	2.2					5
Vlase'11	18 unge	245	0.9	2.4					5
Vlase'11	18 unge M	191	0.9	2.3					5
Bocca'11	8M+8F, 60 år							0-775	10
Haas'10	14 unge	192-442	0.3-2.5	1.2-3.1					10
Greenblatt'06	70 unge	455	2	2.7					10
Weinling'06	24 unge M	539	0.5-2	2.6			64		10
Drover'00	10 unge	390	1.3	2.2					10
Greenblatt'98	10 unge M	406	1.7	2.0					10
Mattila'98	11 unge	637			445	211			15
Desager'88	6 unge	1050	0.75	1.7					20
<b>Reviews</b>									
Schulz'12		260-488-648		2-3					
Baselt		190-880		1.4-4.5					
AGNP		260-488		1-4					
Gunja'13		325-650	1-2	2,5-3					
Drover'04		390	1.4	2.1					

<sup>a</sup>Opgitt i nmol/l. <sup>b</sup>Opgitt i timer.

## Grunnlag for øvre referansegrense for zolpidem

Vi har tatt utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen for Stilnoct; 10 mg, 5 mg hos eldre. Vi anser det ikke hensiktsmessig med referansegrenser for tidsperiode noen timer etter inntak, slik som noen laboratorier opererer med i dag, siden prøvene stort sett tas neste morgen. Internasjonale referanseområder baserer seg på toppkonsentrasjoner. Noen få studier har målt serumkonsentrasjon 4-9,5 timer etter inntak. Det synes å være betydelig interindividuell variasjon. Gjennomsnittskonsentrasjon var godt under 100 nM 8 timer etter inntak i to studier. Unntaket er Bocca '11 som har rapportert et stort sprik i konsentrasjoner 9,5 timer etter inntak av 10 mg zolpidem. Fem av de 16 deltakerne hadde ikke målbar konsentrasjon 9,5 timer etter inntak. Teoretiske beregninger i de øvrige studiene gjengitt i tabellen ovenfor kan gjøres ut fra oppgitt C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> og t<sub>1/2</sub>. Teoretisk zolpidemkonsentrasjon etter 12 timer vil i alle studier være godt under 100 nM, og i de aller fleste også under 50 nM. Det skal bemerkes at det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til disse studiene; serumkonsentrasjon har ikke vært det viktigste utfall og analysemetoder er ofte dårlig beskrevet.

## Forslag øvre referansegrense for zolpidem

**<100 nmol/l**

Standardkommentar: «Gjelder for anbefalte doser av zolpidem og prøvetaking cirka 12 timer etter siste inntak.»

Forslaget innebærer betydelig reduksjon fra dagens referanseområder, men med lengre tidsvindu.

## Litteraturreferanser Zopiklon

Studier	Populasjon	C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	T <sub>max</sub> <sup>b</sup>	T <sub>1/2</sub> <sup>b</sup>	4 t <sup>a</sup>	5,5 t <sup>a</sup>	10-12 t <sup>a</sup>	Dose
Leufkens'14	16 kron.bruk						25	7.5
	16 sjelden bruk						29	7.5
	16 naive bruk						27	7.5
Bocca'11	16, 60 år						46-85	7.5
Mattila'98	5F, 7M unge	239			183	123		7.5
Villikka'97	3F, 5M 22-24 år	197	3	3.8				10
Fernandez'93	12M unge	337	1.5	5.5				15
Viron'90	11 unge friske	116-216	0.8-2.0	4.9-8.0				7.5
	7 nyresvikt	92-276	1.0-7.0	6.5-11.8				
Gaillot'87	45 unge	154	0.5	5.1				7.5
Marc-Aurele'87	8M unge	195	1.1	3.5				7.5
Houghton'85	11M unge	167	1.4	6.5				7.5
Parker'83	4F, 5M, unge	165		3.5				7.5
Gaillot'83	8M unge	140	0.5-3.0	5.3				7.5
	8F unge	163	0.5-4.0					
<b>Reviews</b>								
Schulz'12				3.5-8			26-129	
Baselt		195		3.5-6.5				
Gunja'13		154-231						
Goa'86		150-180	0.5-1.5	3.5-6.5				

<sup>a</sup>Opgitt i nmol/l. <sup>b</sup>Opgitt i timer.

## Grunnlag for øvre referansegrense for zopiklon

Vi har tatt utgangspunkt i anbefalt dosering i preparatomtalen for zopiklonpreparater; 5-7,5 mg, 3,75 mg hos eldre. Internasjonale referanseområder baserer seg dels på toppkonsentrasjoner. Noen få studier har målt serumkonsentrasjon 4-9,5 timer etter inntak. Gjennomsnittskonsentrasjonen er godt under 100 nM i disse studiene. Teoretiske beregninger i de øvrige studiene gjengitt i tabellen ovenfor kan gjøres ut fra oppgitt C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub> og t<sub>1/2</sub>. Teoretisk zopiklonkonsentrasjon 12 timer etter inntak vil i alle studier være under 50 nM. Det skal bemerkes at det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til disse studiene; serumkonsentrasjon har ikke vært det viktigste utfall og analysemetoder er ofte dårlig beskrevet. TDM-data fra to norske sykehus samsvarer godt med resultatene fra de refererte studiene.

## Forslag øvre referansegrense for zopiklon

**<50 nmol/l**

Standardkommentar: «Gjelder for anbefalte doser av zolpidem og prøvetaking cirka 12 timer etter siste inntak.»

Øvre grense er identisk med nåværende øvre grense ved tre av laboratoriene og lavere enn nåværende grense ved OUS og Diakonhjemmet.

## Litteraturliste

Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 10<sup>th</sup> edition, Biomedical Publications, Seal Beach, CAA, 2014.

Bocca ML, Marie S, Lelong-Boulouard V et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology* 2011; 214:699-706.

de Haas SL, Schoemaker RC, van Gerven JM et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship of zolpidem in healthy subjects. *J Psychopharmacol.* 2010; 24:1619-29.

Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C et al. Possible interactions between zolpidem, a new sleep inducer and chlorpromazine, a phenothiazine neuroleptic. *Psychopharmacology.* 1988; 96:63-6.

Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives. *Clin pharmacokinet* 2004; 43:227-38.

Drover D, Lemmens H, Naidu S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther.* 2000; 22:1443-61.

Durand A, Thénot JP, Bianchetti G et al. Comparative pharmacokinetic profile of two imidazopyridine drugs: zolpidem and alpidem. *Drug Metab Rev.* 1992; 24:239-66.

Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F et al. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1993; 21:1125-8.

Gaillot J, Heusse D, Houghton GW et al. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology* 1983; 27 Suppl 2:76-91.

Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW et al. Critical factors for pharmacokinetics of zopiclone in the elderly and in patients with liver and renal insufficiency. *Sleep* 1987; Suppl 1:7-21.

Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs.* 1986; 32:48-65.

Greenblatt DJ, Harmatz JS, Roth T et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of zolpidem buffered sublingual tablet and zolpidem oral immediate-release tablet: results from a single-center, single-dose, randomized, open-label crossover study in healthy adults. *Clin Ther.* 2013; 35:604-11.

Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64:553-61.

Greenblatt DJ, Legangneux E, Harmatz JS et al. Dynamics and kinetics of a modified-release formulation of zolpidem: comparison with immediate-release standard zolpidem and placebo. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46:1469-80.

Gunja N. The clinical and forensic toxicology of z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; 9:155-62.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011; 44:195-235.

Houghton GW, Dennis MJ, Templeton R et al. A repeated dose pharmacokinetic study of a new hypnotic agent, zopiclone (Imovane). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 198; 23:97-100.

Leufkens TR, Ramaekers JG, de Weerd AW et al. Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: a placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology*. 2014; 231:2785-98.

Marc-Aurele J, Caille G, Bourgoin J. Comparison of zopiclone pharmacokinetics in patients with impaired renal function and normal subjects. Effect of hemodialysis. *Sleep*. 1987;10 Suppl 1:22-6.

Mattila MJ, Vanakoski J, Kalska H et al. Effects of alcohol, zolpidem and some other sedatives and hypnotics on human performance and memory. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998; 59:917-23.

Parker G, Roberts CJC. Plasma concentrations and central nervous system effects of the new hypnotic agent zopiclone in patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:259-65.

Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical Care* 2012; 16:R136.

Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS et al. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:471-4.

Viron B, De Meyer M, Le Liboux A et al. Steady state pharmacokinetics of zopiclone during multiple oral dosing (7.5 mg nocte) in patients with severe chronic renal failure. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990; 5 Suppl 2:95-104.

Vlase L, Popa A, Neag M et al. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of zolpidem: a two-treatment period study in healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39:9-12.

Vlase L, Popa A, Neag M et al. Pharmacokinetic interaction between zolpidem and carbamazepine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51:1233-6.

Vlase L, Popa A, Neag M et al. Pharmacokinetic interaction between zolpidem and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011; 35:83-7.

Weinling E, McDougall S, Andre F et al. Pharmacokinetic profile of a new modified release formulation of zolpidem designed to improve sleep maintenance. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006; 20:397-403.