

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolpidem Hexal 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 10 mg zolpidemtartrat.

Hjälpämne med känd effekt

1 filmdragerad tablett innehåller 54 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, blanka, avlånga, filmdragerade tabletter, bikonvexa, (10,2 mm x 2,8 mm) och med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolpidem är avsett för kortvarig behandling av sömnlöshet hos vuxna. Behandling är endast indicerad när besvären är allvarliga, funktionsnedsättande, eller utsätter individen för stort obehag.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska vara så kort som möjligt och inte överskrida 4 veckor inklusive perioden med gradvis utsättning.

I särskilda fall kan en behandling som överstiger fyra veckor vara nödvändig. Förlängning utöver den maximala behandlingstiden får inte ske utan en ny bedömning av patientens tillstånd eftersom risken för missbruk och beroende ökar med behandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Läkemedlet ska tas som en engångsdos och får inte tas ytterligare en gång under samma natt.

Rekommenderad daglig dos för vuxna är 10 mg som ska tas i samband med sänggåendet. Den lägsta effektiva dosen av zolpidem ska användas och får inte överstiga 10 mg.

Äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd

En lägre dos på 5 mg dagligen (1/2 tablett) rekommenderas till äldre patienter eller till patienter med nedsatt allmäntillstånd, vilka kan vara speciellt känsliga för effekten av zolpidem. Dosen ska endast ökas till 10 mg vid otillräcklig effekt och om läkemedlet tolereras väl.

Nedsatt leverfunktion

På grund av minskad clearance och fördröjd metabolism ska dosen till patienter med nedsatt leverfunktion endast vara 5 mg zolpidemtartrat (se avsnitt 4.3). Särskild försiktighet ska iaktas för äldre patienter.

Zolpidem är kontraindicerat hos patienter med svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3).

Kronisk andningsinsufficiens

Lägre dos rekommenderas till patienter med kronisk andningsinsufficiens på grund av risken för andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Zolpidem rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom data saknas som stöder användning i denna åldersgrupp. Tillgängliga data från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

För oral administrering.

Den filmdragerade tabletten ska tas tillsammans med lite vätska (vatten) omedelbart före sänggåendet, eller i sängen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår leverinsufficiens.
- Sömnapné syndrom.
- Myasthenia gravis.
- Akut och/eller allvarlig andningsinsufficiens.
- Tidigare kända komplexa sömnbeteenden efter intag av zolpidem, se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Andningsinsufficiens

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av zolpidem till patienter med andningsinsufficiens eftersom hypnotika har visat sig hämma andningsfunktionen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosrekommendationerna i avsnitt 4.2 ska följas för patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av risken för encefalopati är zolpidem kontraindicerat för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

Försiktighet

Allmänt

Innan behandling med zolpidem sätts in ska specifika behandlingsbara orsaker till sömnlösheten utredas och behandlas. Om sömnbesvären kvarstår efter 7-14 dagars behandling med zolpidem ska patienten utvärderas på nytt (vid behov upprepade gånger) avseende eventuella psykiska eller fysiska störningar.

Äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd

Dosrekommendationerna i avsnitt 4.2 ska följas för äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd. Försiktighet krävs för äldre patienter eftersom det finns en risk för fallolyckor, särskilt om patienten stiger upp på natten.

Allvarliga skador

Användning av zolpidem kan leda till fallolyckor och därmed till allvarliga skador. Fallet kan vara orsakat av biverkningar av zolpidem såsom ataxi, muskelsvaghet, yrsel, sömnighet och trötthet. Risken att falla är högre hos äldre patienter och om en högre dos än den rekommenderade används.

Psykiska störningar

Hypnotika som zolpidem rekommenderas inte för primär behandling av psykos.

Risker med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av zolpidem och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker är samtidig förskrivning av sedativa läkemedel som bensodiazepiner eller liknande, som zolpidem, tillsammans med opioider förbehållet patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om beslut fattas att förskriva zolpidem samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare (i tillämpliga fall) informeras om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Själv mordstankar/själv mordsförsök/själv mord och depression

Vissa epidemiologiska studier tyder på en ökad incidens av själv mordstankar, själv mordsförsök och själv mord hos patienter med eller utan depression som behandlas med bensodiazepiner och annan hypnotika inklusive zolpidem. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Samtidig användning av SSRI har inte visat på några kliniskt relevanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5). Liksom andra sedativa/hypnotika ska zolpidem ges med försiktighet till patienter med symtom på depression. Själv mordstendenser kan förekomma. På grund av risk för en avsiktlig överdos hos dessa patienter, bör så liten mängd som möjligt förskrivas.

En dold depression kan bli manifest under behandling med hypnotika/sedativa som zolpidem. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symtom vid depression ska patienten utvärderas på nytt om sömnlöshet kvarstår.

Liksom andra hypnotika/sedativa ska zolpidem inte användas utan lämplig behandling av befintlig depression, eller oro/ångest åtföljt av depression (hos dessa patienter kan detta öka risken för själv mord).

Psykomotorisk nedsättning dagen efter

Liksom andra hypnotika/sedativa har zolpidem en centraldepressiv effekt. Risken för psykomotorisk nedsättning dagen efter, inklusive försämrad körförmåga, är ökad om

- zolpidem tas när det återstår mindre än 8 timmar före utförandet av aktiviteter som kräver mental vakenhet (se avsnitt 4.7)
- en högre dos än den rekommenderade tas
- zolpidem tas samtidigt med andra sedativa som påverkar centrala nervsystemet eller med andra läkemedel som ökar zolpidemnivåerna i blodet, eller tillsammans med alkohol eller droger (se avsnitt 4.5).

Zolpidem ska tas som engångsdos i samband med sänggåendet och får inte tas ytterligare en gång under samma natt.

Amnesi

Hypnotika/sedativa som zolpidem kan utlösa anterograd amnesi (minnesluckor under en viss period), särskilt under de första timmarna efter intaget. För att minska risken ska patienterna se till att de har möjlighet att sova utan avbrott i 8 timmar (se avsnitt 4.8).

Somnambulism och associerade beteenden

Komplexa sömnbeteenden, inklusive sömngång och andra associerade beteenden som att köra bil, laga och äta mat, ringa telefonsamtal eller ha sex utan att komma ihåg det efteråt, har rapporterats hos

patienter som tagit zolpidem och inte varit helt vakna. Dessa händelser kan inträffa efter det första eller något av följande intag av zolpidem. Användning av alkohol och andra CNS-depressiva medel tillsammans med zolpidem verkar öka risken för sådant beteende, liksom användning av zolpidemdoser som överskrider den rekommenderade maximala dosen. Avbryt behandlingen omedelbart om en patient utvecklar ett ovanligt sömn-beteende, på grund av risken för patienten och andra personer (se avsnitt 4.3).

Andra psykiatriska och "paradoxa" reaktioner

Vid användning av hypnotika/sedativa som zolpidem kan andra psykiatriska och så kallade paradoxala reaktioner förekomma, såsom rastlöshet, förvärrad sömnlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, onormalt beteende och andra beteendestörningar, särskilt hos äldre patienter. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.8).

Toleransutveckling

Efter upprepat intag av hypnotika/sedativa under några veckor kan effekten försvagas (tolerans).

Beroende

Användning av zolpidem kan leda till utveckling av missbruk och/eller psykiskt eller fysiskt beroende. Risken för beroende ökar med dosen och behandlingstiden. Risken för missbruk och beroende är också större hos patienter med psykiska störningar och/eller alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen.

Zolpidem ska användas med yttersta försiktighet till patienter med pågående eller tidigare missbruk eller beroende av alkohol, läkemedel eller droger.

Om fysiskt beroende utvecklats leder plötslig utsättning till abstinenssymtom. Dessa kan bestå av huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänningar, rastlöshet, förvirring och irritabilitet.

I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Vid användning av kortverkande hypnotika/sedativa som zolpidem kan abstinenssymtom även uppträda mellan doseringarna.

Användning hos patienter med alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen

Zolpidem ska användas med yttersta försiktighet till patienter med alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen.

Rebound-insomni

Efter utsättning av behandlingen kan övergående abstinenssymtom (rebound-fenomen) uppstå, där de symtom som behandlas med zolpidem kan återkomma i förstärkt form. Detta kan åtföljas av humörförändringar, ångest och rastlöshet.

Eftersom risken för abstinenssymtom/rebound-fenomen är större efter abrupt utsättning av behandlingen rekommenderas gradvis nedtrappning av dosen när behandlingen avbryts.

Det är viktigt att patienten är medveten om att rebound-effekt kan uppstå eftersom det kan minska oron över dessa symtom, om de skulle inträffa vid avslutande av behandlingen.

Abstinensfenomen kan uppträda mellan doseringarna för kortverkande bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser.

Patienter med långt QT-syndrom

En elektrofysiologisk hjärtundersökning *in vitro* visar att zolpidem, i mycket höga koncentrationer och vid användning av pluripotenta stamceller, kan minska kaliumströmmarna via hERG kanalerna. De möjliga konsekvenserna för patienter med medfött långt QT-syndrom är okända. Som försiktighetsåtgärd måste nytta-riskförhållandet för zolpidembehandlingen övervägas noga för patienter som har medfött långt QT-syndrom.

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och inte överskrida 4 veckor inklusive nedtrappningsperioden. En förlängning utöver denna period får endast ske efter förnyad bedömning av situationen (se avsnitt 4.2).

Vid behandlingens start bör patienten informeras om att behandlingen är kortvarig och att dosen kommer att minskas successivt.

Zolpidem Hexal innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alkohol

Alkohol ska inte konsumeras under behandling med zolpidem eftersom alkoholintag förändrar och förstärker den sederande effekten av zolpidem på ett oförutsägbart sätt. Detta påverkar även förmågan att köra bil och hantera maskiner (se avsnitt 4.7).

Kombination med CNS-depressiva medel

En ökning av den centraldepressiva effekten kan inträffa vid samtidig användning av antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa läkemedel, antidepressiva, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer. Samtidig användning av zolpidem med dessa läkemedel kan därför öka dåsigthet och psykomotoriska nedsättning dagen efter, inklusive försämrad körförmåga (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.7). Dessutom har enstaka fall av synhallucinationer rapporterats hos patienter som tar zolpidem tillsammans med antidepressiva medel såsom bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin och venlafaxin.

Samtidig administrering av fluvoxamin kan ge förhöjda koncentrationer av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas inte.

Med narkotiska analgetika kan även en förstärkning av euforin uppträda och leda till ökat psykologiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av hypnotika/sedativa som bensodiazepiner och liknande läkemedel så som zolpidem, och opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och behandlingstid ska begränsas vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

CYP450-hämmare och -inducerare

Zolpidem metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P450-enzym, huvudsakligen CYP3A4 med medverkan av CYP1A2.

Inducerare av cytokrom P450-enzymet CYP3A4 (såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört) kan minska den hypnotiska effekten av zolpidem. Administrering samtidigt med johannesört kan minska zolpidemkoncentrationen i blodet, varför samtidig administrering inte rekommenderas.

Substanter som hämmar leverenzym (speciellt CYP3A4), t.ex. azoler, makrolider och grapefruktjuice, kan öka plasmakoncentrationen och förstärka effekten av zolpidem. Zolpidem i kombination med itraconazol (CYP3A4 hämmare) gav dock ingen signifikant skillnad i

farmakokinetisk eller farmakodynamisk effekt. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är inte fastställd.

Samtidig administrering av zolpidem och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), en potent CYP3A4-hämmare, förlängde halveringstiden i elimineringsfasen för zolpidem, ökade total AUC, och minskade skenbar oral clearance, jämfört med när zolpidem togs tillsammans med placebo. Total AUC för zolpidem när det administrerades tillsammans med ketokonazol ökade med en faktor på 1,83 jämfört med vid administrering av enbart zolpidem. Någon rutinmässig dosjustering av zolpidem anses inte nödvändig men patienterna ska informeras om att den sederande effekten kan förstärkas när zolpidem och ketokonazol används samtidigt

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan ge förhöjda nivåer av zolpidem i blodet, därför rekommenderas inte samtidig användning.

Övriga läkemedel

Samtidig administrering av muskelavslappnande medel kan förstärka den muskelavslappnande effekten, särskilt hos äldre patienter och vid högre doser (fallrisk).

Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner observerades när zolpidem administrerades samtidigt med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av zolpidem rekommenderas inte under graviditet.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Zolpidem passerar placenta.

En stor mängd data från kohortstudier av gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) ger inte belägg för missbildningar efter exponering för bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under den första trimestern. I vissa fallkontrollstudier rapporterades emellertid en ökad incidens av läpp- och gomspalt vid användning av bensodiazepiner under graviditet.

Fall med minskade fosterrörelser och variationer i fostrens hjärtfrekvens har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under den andra och/eller tredje trimestern.

Administrering av zolpidem under den senare delen av graviditeten eller under förlossningen har associerats med effekter på det nyfödda barnet såsom hypotermi, hypotoni, matningssvårigheter ("floppy infant"-syndrom) och andningsdepression på grund av läkemedlets farmakologiska effekt. Fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats.

Dessutom kan spädbarn, vars mödrar intagit hypnotika/sedativa i längre perioder under den senare delen av graviditeten, utveckla ett fysiskt beroende och riskera att få utsättningssymtom postnatalet. Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om zolpidem förskrivs till en kvinna i fertil ålder ska hon uppmanas att kontakta läkare angående utsättning av läkemedlet om hon planerar att bli gravid eller misstänker graviditet.

Amning

Zolpidem utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Zolpidem ska därför inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om zolpidems effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zolpidem Hexal har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Fordonsförare och maskinoperatörer måste varnas för att det, liksom i fall med andra hypnotika, kan finnas risk för dåsighet, förlängd reaktionstid, yrsel, sömnhet, dimsyn/dubbelseende och minskad uppmärksamhet samt sämre körförmåga morgonen efter behandlingen (se avsnitt 4.8). För att minimera denna risk, rekommenderas en viloperiod på minst 8 timmar mellan intag av zolpidem och bilkörning, maskinanvändning och arbete på hög höjd.

För enbart zolpidem i terapeutiska doser har försämrad körförmåga och beteenden såsom ”sömnkörning” konstaterats.

Dessutom ökar risken för sådana beteenden vid samtidigt intag av zolpidem och alkohol och andra CNS-nedsättande medel (se avsnitt 4.4 och 4.5). Patienterna ska uppmanas att inte under några omständigheter dricka alkohol eller använda andra psykoaktiva substanser under behandling med zolpidem.

4.8 Biverkningar

Sömnhet dagtid, nedsatt känsel, minskad vakenhet, förvirring, trötthet, huvudvärk, yrsel, muskelsvaghet, ataxi och dubbelseende är biverkningar som främst uppkommer i början av behandlingen och oftast försvinner vid fortsatt behandling. Andra biverkningar, t.ex. gastrointestinala symtom, förändrad libido och hudreaktioner har rapporterats.

Det finns indikationer på att biverkningarna vid användning av zolpidem är dosberoende. Detta gäller särskilt vissa biverkningar på centrala nervsystemet.

Biverkningsfrekvensen redovisas enligt följande princip:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Vanliga: övre luftvägsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem (Quinckes ödem)

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: aptitrubbingar

Psykiska störningar

Vanliga: hallucinationer³, agitation³, mardrömmar³, förvärrad sömnlöshet, depression² (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: förvirringstillstånd, irritabilitet³, rastlöshet, aggressivitet, somnambulism (gång eller bilkörning i sömnen, se avsnitt 4.4), eufori

Sällsynta: förändrad libido

Mycket sällsynta: vanföreställningar, beroende⁴

Ingen känd frekvens: paradoxala reaktioner³ som vrede, onormalt beteende och psykos, missbruk⁴.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: nedsatt känsel, huvudvärk, somnolens, yrsel, förvärrad insomni, kognitiva störningar såsom anterograd amnesi¹

Mindre vanliga: parestesi, tremor, uppmärksamhetsstörningar och talrubbningar

Sällsynta: minskad vakenhet och ataxi

Ögon

Mindre vanliga: dubbelseende (diplopi), dimsyn

Mycket sällsynta: synnedsättning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: andningsdepression (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré, illamående, kräkning, buksmärta

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzym

Sällsynta: hepatocellulär, kolestatisk eller blandad leverskada (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: hudutslag, pruritus, hyperhidros

Sällsynta: urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: ryggvärk

Mindre vanliga: artralgi, myalgi, muskelspasmer, nacksmärta, muskelsvaghet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet

Sällsynta: gångrubbningar

Ingen känd frekvens: läkemedelstolerans

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Ingen känd frekvens: fallolyckor (särskilt hos äldre patienter och om zolpidem inte tagits enligt ordinationen (se avsnitt 4.4).

1) *Amnesi*

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser men risken ökar vid högre doser.

Amnesi kan vara associerad med olämpligt beteende (se avsnitt 4.4).

2) *Depression*

En redan befintlig depression kan bli manifest under användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser.

3) *Psykiatriska och "paradoxa" reaktioner*

Reaktioner som rastlöshet, upprördhet, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, vredesutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar kan förekomma vid användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser. Dessa reaktioner kan i sällsynta fall vara allvarliga. Risken för dessa reaktioner är högre hos barn och äldre.

4) *Beroende*

Användning (även i terapeutiska doser) kan leda till fysiskt beroende: utsättning av behandlingen kan leda till utsättnings- eller rebound-symtom (se avsnitt 4.4). Psykiskt beroende kan utvecklas. Missbruk har rapporterats hos drogmissbrukare med beroende av olika typer av droger.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Förgiftning med hypnotika/sedativa leder vanligen – beroende på intagen dos – till olika stadier av CNS-depression associerad med somnolens, letargi och förvirring upp till medvetslöshet, central andnings- och cirkulationsdepression och koma. Andra symtom kan vara dimsyn, talproblem, dystoni, ataxi och muskelsvaghet, samt paradoxala reaktioner (rastlöshet, hallucinationer).

Vid fall av överdosering av enbart zolpidem eller zolpidem i kombination med andra CNS-depressiva substanser (även alkohol) har nedsatt medvetandegrad från somnolens till lätt koma, och andra allvarliga symtom, även dödsfall, rapporterats.

Behandling av överdosering

Zolpidem är inte dialyserbart.

Allmän symtomatisk och understödjande behandling ska ges. Patienter med lätta förgiftningssymtom ska sova bort dessa under övervakning av andning och cirkulation. I allvarligare fall ska andra åtgärder (ventrikelsköljning, administrering av aktivt kol, stabilisering av cirkulationen, intensiv övervakning) sättas in där så är lämpligt.

Sederande läkemedel ska undvikas även om patienten är agiterad.

Vid behov kan den specifika bensodiazepinantagonisten flumazenil användas som antidot. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symtom (kramper).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, bensodiazepinbesläktade medel

ATC-kod: N05CF02

Zolpidem är ett kortverkande bensodiazepinliknande hypnotikum i gruppen imidazopyridiner, med sederande och hypnotiska egenskaper. Zolpidem är dessutom till viss grad ångestdämpande, kramplösande och muskelavslappnande. Experimentella studier har visat att den sederande effekten av zolpidem inträder vid lägre doser än de kramplösande, muskelavslappnande och ångestdämpande effekterna. Zolpidem är en specifik GABA-agonist och utövar sin effekt främst via GABA_A- ω_1 -(BZ1)-receptorkomplexet och genom påverkan på kloridjonkanaler.

Randomiserade prövningar visade endast övertygande evidens för effekt för 10 mg zolpidem. I en randomiserad, dubbelblind prövning på 462 friska försökspersoner (ej äldre) med övergående insomni minskade 10 mg zolpidem den genomsnittliga tiden till insomnandet med 10 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för 5 mg zolpidem var 3 minuter.

I en randomiserad, dubbelblind prövning på 114 patienter (ej äldre) med kronisk insomni minskade 10 mg zolpidem den genomsnittliga tiden till insomnandet med 30 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 15 minuter.

Hos vissa patienter kunde en lägre dos på 5 mg vara tillräcklig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av zolpidem hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. En randomiserad placebokontrollerad 8 veckors prövning på 201 patienter i åldern 6-17 år med sömnlöshet i samband med ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), misslyckades med att visa effekt av zolpidem 0,25 mg/kg/dag (max 10 mg/dag) jämfört med placebo. Psykiatriska sjukdomar och sjukdomar i nervsystemet var de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna under behandlingen med zolpidem jämfört med placebo och inkluderade yrsel (23,5 % mot 1,5 %), huvudvärk (12,5 % mot 9,2 %) och hallucinationer (7,4 % mot 0 %) (se avsnitt 4.2 och 4.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas zolpidem snabbt och så gott som fullständigt, och maximal plasmakoncentration uppnås efter 0,5 till 3 timmar.

Absolut biotillgänglighet är cirka 70 % på grund av första passage-effekt.

Distribution

Zolpidem distribueras snabbt i organismen från det centrala kompartmentet. Zolpidem är starkt bundet till plasmaproteiner (92 %). Distributionsvolymen är 0,54 l/kg.

Terapeutiska plasmanivåer ligger mellan 80 och 200 ng/ml.

Metabolism

Zolpidem metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P450-enzym, huvudsakligen CYP3A4 och även till viss del CYP1A2. Metaboliterna är farmakologiskt inaktiva.

Eliminering

Halveringstiden i elimineringsfasen är relativt kort och är cirka 2,4 (2-4) timmar.

Zolpidem utsöndras i form av metaboliter både via njurarna (cirka 56 %) och via feces (cirka 37 %).

Endast cirka 1 % utsöndras i oförändrad form.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär vid terapeutiska doser.

Särskilda populationer

Hos äldre patienter är biotillgängligheten för zolpidem förhöjd medan clearance och distributionsvolym (0,34 l/kg) är reducerad, varför dosen ska justeras på lämpligt sätt.

Vid nedsatt leverfunktion är plasmakoncentrationen av zolpidem förhöjd medan halveringstiden i elimineringsfasen är förlängd och plasmaclearance kraftigt reducerad. Dosen ska därför minskas även hos dessa patienter. Hos patienter med levercirros har en fyrfaldig ökning av exponeringen och en trefaldig ökning av elimineringshalveringstiden observerats.

Vid nedsatt njurfunktion (även dialysberoende patienter) är clearance endast obetydligt reducerad, varför ingen dosjustering krävs i normala fall.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut och kronisk toxicitet, reproduktionstoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade prekliniska data inte några särskilda risker för människa.

Prekliniska effekter sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kolloidal kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Bärnstenssyra

Dragering

Laktosmonohydrat
Makrogol 4000
Hypromellos
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Filmdragerade tabletter är förpackade i polyvinylklorid/aluminium blister och förvarade i en kartong.
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2002-12-17

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-02-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-02