

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolpidem STADA 5 mg filmdragerade tabletter
Zolpidem STADA 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller:
5 mg zolpidemtartrat.
10 mg zolpidemtartrat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 42,94 mg laktos.
Varje filmdragerad tablett innehåller 85,88 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten är vit till benvit, oval, bikonvex, filmdragerad, med "ZIM" och "5"präglad på ena sidan. Tabletten är vit till benvit, oval, bikonvex, filmdragerad, skårad på båda sidor och med "ZIM" och "10"präglad på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolpidem är indicerat för kortvarig behandling av sömnbesvär hos vuxna i situationer där sömnlösheten är svår, har omfattande inverkan på vardagslivet eller om den utsätter patienten för stort obehag.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

I särskilda fall kan en förlängning utöver den maximala behandlingstiden 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).

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 sänggående. Den lägsta effektiva dosen av zolpidem ska användas och får inte överstiga 10 mg.

Särskilda populationer

Äldre

En lägre dos på 5 mg rekommenderas till äldre patienter eller till patienter med nedsatt allmäntillstånd, vilka kan vara speciellt känsliga för effekten av zolpidem. Dosen bör endast ökas till 10 mg vid otillräcklig effekt och om zolpidem tolereras väl.

Mild till måttlig nedsatt leverfunktion

På grund av minskad clearance och metabolism vid nedsatt leverfunktion, bör startdosen till dessa patienter vara 5 mg.

Denna dos bör endast ökas till 10 mg vid otillräcklig effekt och om zolpidem tolereras väl.

Användning till patienter med svår leverinsufficiens är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Maximal dos

Den totala dagliga dosen får aldrig överskrida 10 mg till någon patient.

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.

Administreringsätt

Oral användning.

Produkten ska tas tillsammans med vätska omedelbart före sänggående.

4.3 Kontraindikationer

Zolpidemtartrat är kontraindicerat för patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- med svår leverinsufficiens
- med akut och/eller allvarlig andningsinsufficiens
- som tidigare har drabbats av komplexa sömn beteenden efter att ha tagit zolpidem, se avsnitt 4.4
- med sömnapné syndrom
- med myastenia gravis

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Här nedan anges allmän information om effekter som uppträtt efter administrering av bensodiazepiner eller andra hypnotika och vilka bör tas i beaktande vid förskrivning.

Andningsinsufficiens

Eftersom hypnotika har förmågan att hämma andningsfunktionen bör försiktighetsåtgärder iakttas om zolpidem förskrivs till patienter med nedsatt andningsfunktion.

Behandlingstid

Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2), men får inte överskrida 4 veckor inklusive utsättningsprocessen. En förlängning utöver denna period bör endast ske efter en ny bedömning.

Vid behandlingens start kan det vara av värde att informera patienten om att behandlingen är kortvarig.

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 förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zolpidem med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva zolpidem samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess omgivning om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Leverinsufficiens

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser är inte indicerade till patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom de kan utlösa encefalopati.

Beroende

Användning av zolpidem kan leda till utveckling av missbruk och/eller fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar med dos och behandlingstid. 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 ett fysiskt beroende utvecklats leder ett abrupt utsättande av läkemedlet till abstinenssymtom. Dessa kan vara huvudvärk, muskelvärk, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Försiktighet

Orsaken till sömnlösheten bör om möjligt fastställas och underliggande faktorer bör behandlas innan förskrivning av ett hypnotikum sker. Om insomningsproblemet kvarstår efter 7-14 dagars behandling, kan det bero på en primär psykisk eller fysisk störning och patienten bör noggrant utvärderas på nytt med jämna mellanrum.

Särskilda patientgrupper

Äldre eller patienter med nedsatt allmäntillstånd

Bör få en lägre dos: se dosrekommendationer (avsnitt 4.2).

På grund av den muskelavslappnande effekten finns en risk för fall och således risk för höftfrakturer speciellt hos äldre patienter när de går upp på natten.

Psykiska störningar

Hypnotika som zolpidem rekommenderas inte för primär behandling av psykoser.

Användning hos patienter med drog- eller alkoholmissbruk i anamnesen

Extrem försiktighet bör iakttas vid förskrivning till patienter med alkohol-, drog- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen. Dessa patienter bör noga övervakas när de får zolpidemtartrat eller något annat sömnmedel då risk för tillvänjning och psykologiskt beroende föreligger.

Psykomotorisk nedsättning dagen efter

Liksom andra hypnotika/sedativa har zolpidem en CNS-depressiv 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 dosen 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. Tillståndet inträffar vanligen flera timmar efter intaget av läkemedlet. För att minska risken ska patienterna se till att de har möjlighet att sova utan avbrott i 8 timmar (se avsnitt 4.8).

Depression och suicidalitet

Vissa epidemiologiska studier visar en ökad incidens av fullbordat självmord och självmordsförsök hos patienter med eller utan depression som behandlas med sömnmedel som zolpidem. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Även om samtidig användning av SSRI inte har visat på några kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner), som med andra sedativa/hypnotiska läkemedel, ska zolpidemtartrat administreras med försiktighet till patienter som uppvisar symtom på depression.

Självmordstendenser kan förekomma. På grund av risk för en avsiktlig överdos hos dessa patienter, bör så liten zolpidemmängd som möjligt förskrivas. En redan befintlig, dold depression kan bli manifest under behandling med zolpidem. Eftersom sömnlöshet kan vara ett symtom vid depression ska patienten utvärderas på nytt om sömnlöshet kvarstår.

Bensodiazepiner och bensodiazepinliknande substanser bör inte användas som monoterapi vid behandling av depression eller ångest i samband med depression (självmord kan framprovoceras hos dessa patienter).

Allmän information

Tolerans

En minskning av den hypnotiska effekten av lugnande/hypnotiska läkemedel som zolpidem kan uppträda efter upprepad användning under några veckor.

Rebound-insomni

Ett övergående syndrom, där de symtom som behandlas med lugnande/hypnotiska läkemedel återkommer i förstärkt form, kan inträffa vid utsättning av läkemedlet. Det kan åtföljas av andra reaktioner såsom humörförändringar, ångest och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/rebound-fenomen är större efter abrupt utsättning av behandlingen, rekommenderas gradvis nedtrappning av dosen där det är kliniskt lämpligt. 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. När det gäller användning av kortverkande lugnande/hypnotiska läkemedel kan abstinenssymtom uppträda mellan doseringarna, särskilt när dosen är hög.

Allvarliga skador

På grund av sina farmakologiska egenskaper kan zolpidem orsaka dåsigthet och sänkt medvetandegrad, vilket kan leda till fall och därmed allvarliga skador, se även avsnitt 4.8.

Patienter med långt QT-syndrom

En elektrofysiologisk hjärtstudie *in vitro* visade under experimentella förhållanden att zolpidem, i mycket höga koncentrationer och vid användning av pluripotenta stamceller, kan minska hERG-

kaliumströmmen. De möjliga konsekvenserna för patienter med medfött långt QT-syndrom är okända. Som försiktighetsåtgärd ska nytta-riskförhållandet för zolpidembehandlingen övervägas noga för patienter som har medfött långt QT-syndrom.

Andra psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Andra psykiatriska och "paradoxala" reaktioner som rastlöshet, förvärrad sömnlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, onormalt beteende och andra beteendestörningar kan förekomma vid behandling med sedativa/hypnotika som zolpidem. Om detta inträffar ska behandlingen avbrytas. Dessa reaktioner förekommer oftare hos äldre.

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 hade tagit zolpidem och inte var helt vakna. Dessa händelser kan inträffa efter det första intaget av zolpidem eller efter intag av zolpidem någon gång under behandlingen. Avbryt behandlingen omedelbart om en patient upplever ett komplext sömnbeteende, på grund av risken för patienten och andra personer (se avsnitt 4.3). Användning av alkohol och andra CNS-depressiva medel tillsammans med zolpidem verkar öka risken för sådant beteende, liksom användningen av zolpidemdoser som överskrider den rekommenderade maximala dosen.

Patienter med njurinsufficiens (se avsnitt 5.2)

Även om dosjustering inte är nödvändig bör försiktighet iakttas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. 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

Samtidigt intag av alkohol rekommenderas inte då denna kombination kan förstärka produktens sedativa effekt. Detta påverkar även förmågan att köra bil och hantera maskiner.

Kombination med CNS-depressiva medel

Försiktighet bör beaktas när zolpidem används i kombination med andra substanser som påverkar CNS (se avsnitt 4.4).

En ökning av den centraldepressiva effekten kan inträffa vid samtidig användning av antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa läkemedel, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antiepileptiska läkemedel, anestetika och sedativa antihistaminer. Samtidig användning av zolpidem med dessa läkemedel kan därför öka dåsighet och psykomotoriska nedsättning dagen efter, inklusive försämrade 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 nivåer av zolpidem i blodet, därför rekommenderas inte samtidig användning.

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

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom zolpidem med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

CYP450 hämmare och inducerare

Substanter som hämmar vissa leverenzym (speciellt cytokrom P450), kan förstärka effekten av vissa hypnotika som zolpidem.

Zolpidem metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P450-enzym, huvudsakligen CYP3A4 med medverkan av CYP1A2. Den farmakodynamiska effekten av zolpidem minskar när det administreras med en CYP3A4-inducerare som rifampicin och johannesört. Administrering samtidigt med johannesört kan minska zolpidemkoncentrationen i blodet, varför samtidig administrering inte rekommenderas

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

Inga signifikanta farmakokinetiska interaktioner observerades när zolpidem administrerades samtidigt med warfarin, haloperidol, klorpromazin, itraconazol, digoxin, ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av zolpidem under graviditet rekommenderas inte.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Zolpidem passerar placentan.

En stor mängd data gällande gravida kvinnor (mer än 1000 graviditetsutfall) som samlats in från kohortstudier har inte påvisat evidens för förekomsten av missbildningar efter exponering av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande substanser under graviditetens första trimester. I vissa epidemiologiska fall-kontrollstudier, har dock en ökad incidens av läpp- och gomspalt associerats till användning av bensodiazepiner under graviditeten.

Fall av minskade fosterrörelser och variation i fostrets 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 substansens farmakologiska effekt. Fall av svår neonatal andningsdepression har rapporterats.

Dessutom kan spädbarn, vars mödrar intagit sedativa/hypnotiska läkemedel regelbundet under den senare delen av graviditeten, utveckla ett fysiskt beroende och kan riskera att utveckla abstinensbesvär under den postnatale perioden. Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under postnatalperioden rekommenderas.

Om Zolpidem Stada förskrivs till en kvinna i fertil ålder bör hon uppmanas att kontakta läkare angående utsättning, om hon planerar att bli gravid eller misstänker graviditet.

Amning

Zolpidem passerar över i bröstmjölken i små mängder. Användning av zolpidem under amning rekommenderas inte. Effekten av zolpidem på nyfödda/spädbarn är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zolpidem Stada 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 varnas för att använda alkohol eller ta andra psykoaktiva substanser vid intag av zolpidem.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Det finns belegg för ett dos samband för reaktioner associerade med zolpidemanvändning, särskilt vissa CNS-reaktioner. Som rekommenderas i avsnitt 4.2, bör de teoretiskt vara färre om zolpidem tas omedelbart före sänggåendet. De förekommer mest frekvent hos äldre patienter.

Infektioner och infestationer

Vanliga: övre luftvägsinfektioner, nedre luftvägsinfektioner

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: aptitrubbingar

Psykiska störningar

Vanliga: hallucinationer, agitation, mardrömmar, depression (se avsnitt 4.4)

Mindre vanliga: förvirringstillstånd, irritabilitet, rastlöshet, aggressivitet, somnambulism (se avsnitt 4.4), eufori, komplexa sömnbeteenden (se avsnitt 4.4)

Sällsynt: förändrad libido

Mycket sällsynt: vanföreställningar, beroende, abstinenssymtom eller rebound-effekt kan inträffa efter utsättande av behandlingen

Ingen känd frekvens: ilska, beteendestörningar

De flesta av dessa psykiska biverkningar kan relateras till paradoxala reaktioner. (se avsnitt 4.4)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Somnolens (även under påföljande dag), minskad vakenhet, huvudvärk, yrsel, förvärrad sömnlöshet, kognitiva störningar såsom minnesstörningar (minnesförsämring, minnesförlust, anterograd amnesi), ataxi

Mindre vanliga: parestesi, tremor, uppmärksamhetsstörningar, talrubbingar

Sällsynta: sänkt medvetandegrad

Ögon

Vanliga: dubbelseende (diplopi), dimsyn

Sällsynta: synnedsättning

Öron och balansorgan

Vanliga: vertigo

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: andningsdepression (se avsnitt 4.4)

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré, illamående, kräkning, magsmärta.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer

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: ryggsmärta

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet

Sällsynta: gångrubbingar, fallolyckor (framför allt hos äldre patienter och när zolpidem inte tas enligt föreskrift) (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: läkemedeltolerans

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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

I fallrapporter om överdosering med zolpidem ensamt eller i kombination med andra CNS-hämmare (inklusive alkohol) har medvetandesänkning ner till koma och allvarlig påverkan, även dödsfall, rapporterats.

Personer som tagit överdos på upp till 400 mg zolpidem, 40 gånger den rekommenderade dosen har blivit fullt återställda.

Behandling

Allmänna symptomatiska och understödjande behandling bör ges. Omedelbar ventrikelsköljning bör göras, när så är lämpligt. Intravenös vätsketillförsel ges efter behov. Om det inte är någon fördel att tömma ventrikeln bör aktivt kol ges för att minska absorptionen. Kontroll av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner bör övervägas. Lugnande läkemedel ska undvikas även vid excitation.

Användning av flumazenil kan övervägas vid allvarliga symptom. Flumazenil kan emellertid bidra till uppkomsten av neurologiska symptom (kramper).

Vid behandling av överdos av alla läkemedel bör man beakta möjligheten att flera preparat kan ha använts.

På grund av den stora distributionsvolymen och proteinbindningsgraden för zolpidem är inte hemodialys eller forcerad dialys effektivt. Studier med patienter med njursvikt som fått terapeutiska doser av zolpidem har visat att substansen inte är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinliknande läkemedel.
ATC-kod: N05CF02

Zolpidemtartrat är ett imidazopyridin som selektivt binder till omega1-receptorer (även känd som bensodiazepin-1 subtyp) utgör alfaenheten av GABA-A-receptor-komplexet. Bensodiazepiner binder icke-selektivt till alla tre omegareceptorer, men zolpidemtartrat binder företrädesvis till omega1-receptorn. Den kliniska relevansen är inte känd. Modulering av kloridjonkanalen via denna receptor orsakar de specifika sedativa effekterna av zolpidemtartrat. Dessa effekter kan hävas med flumazenil som är en bensodiazepinantagonist.

Hos djur: Zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorerna kan förklara varför muskelavslappnande eller antikonvulsiva effekter inte praktiskt taget har setts hos djur vid hypnotiska

zolpidemdoser. Dessa effekter ses vanligen hos bensodiazepiner som inte binder selektivt till omega1-receptorer.

Hos människor: Zolpidems selektiva bindning till omega1-receptorer kan också förklara bibehållandet av djupsömnen (stadium 3 och 4 - slow-wave-sömnen) hos människor. Alla identifierade effekter av zolpidemtartrat kan hävas med flumazenil som är en bensodiazepinantagonist.

Preliminära endosstudier avslöjade inga andningsdepressiva effekter hos normala försökspersoner eller vid mild eller måttlig KOL.

Zolpidemtartrat verkar snabbt och bör därför tas omedelbart före sänggående.

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 zolpidem 10 mg den genomsnittliga tiden till insomnandet med 10 minuter jämfört med placebo, medan denna tid för zolpidem 5 mg var 3 minuter.

I en randomiserad, dubbelblind prövning på 114 patienter (ej äldre) med kronisk insomni minskade zolpidem 10 mg 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 effektiv.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av zolpidem hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. En randomiserad placebokontrollerad studie på 201 barn, i åldrarna 6–17 år med sömnstörningar 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 utgjorde de mest frekventa behandlingsrelaterade biverkningarna som observerades 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolpidemtartrat absorberas snabbt och ger snabbt en sövande effekt. Biotillgängligheten är 70 % efter oralt intag. Kinetiken är linjär inom det terapeutiska dosområdet. Maximal plasmakoncentration uppnås mellan 0,5 och 3 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen hos vuxna är 0,54 l/kg $\pm$ 0,02 l/kg och minskar till 0,34 l/kg $\pm$ 0,05 l/kg hos mycket äldre personer.

Proteinbindningsgraden är 92 % $\pm$ 0,1 %. Förstapassagemetabolismen i levern är ca 35 %. Upprepad administrering har inte visats påverka proteinbindningen vilket indikerar att zolpidem och dess metaboliter inte konkurrerar om samma bindningsställen.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är kort med ett medelvärde på 2,4 timmar (0,7-3,5) och en effektduration på upp till 6 timmar.

Alla metaboliter är farmakologiskt inaktiva och elimineras i urin (56 %) och i feces (37 %).

Studier har visat att zolpidem inte är dialyserbart.

Speciella patientgrupper

Plasmakoncentrationerna hos äldre patienter och personer med nedsatt leverfunktion ökar. Hos patienter med njurinsufficiens, såväl med som utan dialys, ses en måttlig reducering av clearance. Andra farmakokinetiska parametrar påverkas ej.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga data av terapeutisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Magnesiumstearat

Hypromellos

filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Makrogol 400

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i:

- PVC/PE/PVDC/aluminiumblister i kartonger
- HDPE-burkar förslutna med barnsäkra polypropenlock

Zolpidem STADA filmdragerade tabletter finns tillgängliga i:

- kartonger innehållande 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 eller 500 tabletter förpackade i blister.
- burkar innehållande 30, 100 eller 500 tabletter, förslutna med ett barnsäkert lock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 17293
10 mg: 17294

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2001-12-14
Datum för den senaste förnyelsen: 2006-07-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-28