

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zolpidem Dune 5 mg tablett, filmdrasjert
Zolpidem Dune 10 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg eller 10 mg zolpidemtartrat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

5 mg: Laktosemonohydrat 49 mg

10 mg: Laktosemonohydrat 99 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter filmdrasjerte

Zolpidem Dune 5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale, bikonvekse tabletter med "5 mg" preget på den ene siden. Lengde 8 mm, bredde 4 mm og tykkelse 3,0-3,4 mm.

Zolpidem Dune 10 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale bikonvekse tabletter med "ZOLPIDEM" preget over og "10 mg" preget under delestrek på den ene siden. Lengde 10 mm, bredde 7,5 mm og tykkelse 3,1-3,5 mm. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kortvarig behandling av insomni hos voksne i situasjoner hvor insomnien er alvorlig eller invalidiserende eller gir store plager.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør være så kortvarig som mulig og bør ikke gå utover fire uker inkludert seponeringstid. Bruk utover maksimal behandlingstid bør ikke forekomme uten evaluering av pasientens status, ettersom risikoen for misbruk og avhengighet øker med behandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Zolpidem Dune virker raskt og bør derfor tas umiddelbart før sengetid.

Behandlingen skal tas som en enkeltdose, og dosering må ikke gjentas i løpet av samme natt.

Den anbefalte daglige dosen for voksne er 10 mg som skal tas umiddelbart før sengetid. Den laveste effektive dosen av zolpidem skal benyttes og må ikke overstige 10 mg.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom under 18 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Eldre og svekkede pasienter:

Fordi eldre eller svekkede pasienter kan være spesielt følsomme overfor effektene av zolpidem, er anbefalt dose 5 mg daglig.

Nedsatt leverfunksjon:

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), hvor clearance og eliminasjon av zolpidem er redusert, anbefales en startdose på 5 mg. Spesiell forsiktighet må utvises hos eldre pasienter. Hos voksne under 65 år kan dosen økes til 10 mg kun ved tilstrekkelig klinisk respons og om legemiddelet er vel tolerert.

Bruk av zolpidem hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Skal kun tas oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

Zolpidem Dune er kontraindisert hos pasienter:

- Myasthenia gravis
- Obstruktiv søvnapné
- Alvorlig leversvikt
- Akutt respiratorisk og/eller alvorlig respiratorisk svikt
- Som tidligere har opplevd kompleks søvnatferd etter å ha tatt Zolpidem Dune, se pkt. 4.4.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Zolpidem må ikke gis til barn og ungdom under 18 år (se pkt.4.2 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Respiratorisk insuffisiens:

Siden hypnotika har kapasitet til å redusere respirasjonen, bør forholdsregler tas hvis zolpidem brukes hos pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon (se pkt. 4.8).

Alvorlige skader

På grunn av sine farmakologiske egenskaper kan zolpidem forårsake døsighet og nedsatt bevissthetsnivå, noe som kan føre til fall og følgelig til alvorlige skader (se pkt. 4.8).

Forholdsregler

Årsaken til insomnien skal om mulig fastslås. Underliggende årsaker bør behandles før sovemiddel foreskrives. Dersom søvnvanskene ikke bedres etter en 7-14 dagers behandling, kan det bety at pasienten har en primær psykiatrisk eller fysisk lidelse, og jevnlig reevalueringer av pasienten bør foretas.

Generelt om hypnotika

Følgende generell informasjon om effekten av hypnotika bør vurderes av legen din.

Toleranse:

Den søvnfremkallende effekten av benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende midler kan avta noe etter gjentatt bruk i noen uker.

Avhengighet:

Bruk av benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende midler kan føre til missbruk og/eller fysisk eller psykologisk avhengighet. Risikoen for avhengighet øker med dose og varighet av behandling. Den er også større hos pasienter med tidligere alkohol- eller stoffmisbruk.

Hvis fysisk avhengighet er utviklet, vil brå avslutning av behandlingen ledsages av abstinenssymptomer. Disse kan bestå av hodepine eller muskelsmerter, ekstrem angst eller anspenthet, rastløshet, forvirring, irritabilitet eller insomni. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: uvirkeliggjøring, personlighetsforvandling, hyperakusi, nummenhet og prikking i ekstremitetene, overfølsomhet overfor lys, støy og fysisk kontakt, hallusinasjoner eller epileptiske anfall.

Rebound-fenomen:

Et forbigående syndrom der symptomene som førte til behandling med benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende midler vender tilbake i forsterket form ved seponering av hypnotikabehandlingen. Det kan ledsages av andre reaksjoner som humørsvingninger, angst og rastløshet. Det er viktig at pasienten er klar over sjansen for at reboundfenomenet kan inntreffe, for å forebygge angst dersom symptomer på dette oppstår ved behandlingsstopp.

Det er indikasjoner på at abstinenssymptomer kan forekomme mellom doseringsintervall ved bruk av korttidsvirkende benzodiazepinlignende hypnotika, spesielt når doseringen er høy. Ettersom risikoen for abstinenssymptomer/"rebound"-fenomen er større når legemidlet seponeres brått, anbefales det å redusere dosen gradvis.

Behandlingens varighet:

Behandlingsperioden bør være så kort som mulig (se pkt. 4.2) og bør ikke overskride fire uker inkludert nedtrapping. Behandlingsperioden bør ikke forlenges uten at pasientens status vurderes på nytt.

Det kan være av betydning å informere pasienten om at behandlingsperioden er begrenset ved behandlingsstart.

Psykomotorisk svekkelse dagen etter:

Risikoen for psykomotorisk svekkelse dagen etter, inkludert nedsatt kjøreevne, økes dersom:

- zolpidem tas når det er mindre enn 8 timer til aktiviteter som krever mental årvåkenhet (se pkt. 4.7)
- det inntas en dose som er høyere enn det som er anbefalt
- samtidig administrasjon av zolpidem og andre CNS-beroligende midler eller legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av zolpidem, eller alkohol og narkotiske legemidler (se pkt. 4.5).

Amnesi:

Beroligende midler / hypnotika kan forårsake anterograd amnesi. Oftest skjer dette mange timer etter at produktet er inntatt.

For å redusere risikoen bør pasientene vite med sikkerhet at de kan sove uforstyrret i 8 timer (se pkt. 4.8).

Psykiske og paradoksale effekter:

Reaksjoner slik som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggresjon, villfarelse, sinne, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, søvngjengeri, upassende oppførsel, forverret insomni og andre atferdsproblemer kan forekomme ved bruk av benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende midler. Dersom disse reaksjonene forekommer, bør behandlingen seponeres. Det er mer sannsynlig at disse reaksjonene forekommer hos eldre.

Psykotisk sykdom

Hypnotika anbefales ikke som førstevalg ved behandling av psykotisk sykdom.

Selv mordstanker, selvmordsforsøk, selvmord og depresjon

Noen epidemiologiske studier viser en økt forekomst av selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord hos pasienter med eller uten depresjon som behandles med benzodiazepiner og andre hypnotika, inkludert zolpidem. Årsakssammenheng er ikke etablert.

Selv om det ikke er beskrevet noen signifikante kliniske, farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner med selektive serotoninreopptakshemmere, bør Zolpidem Dune administreres med spesiell forsiktighet hos pasienter med symptomer på depresjon. Det kan være risiko for selvmord. På grunn av muligheten for at pasienten med overlegg vil ta en overdose av legemidlet, bør mengden legemiddel som foreskrives til disse pasientene være minst mulig. Underliggende eksisterende depresjon kan manifestere seg bruk av benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende

midler. Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler bør ikke brukes alene ved behandling av depresjon eller angst forbundet med depresjon (selvmord kan utløses hos slike pasienter).

Siden søvnløshet kan være et symptom på depresjon, bør pasienten revurderes hvis søvnløsheten vedvarer.

Somnambulisme og assosiert atferd

Kompleks søvnatferd, inkludert søvngjengeri og annen assosiert atferd som å kjøre i søvne, lage og spise mat, telefonere eller ha sex, med amnesi for hendelsen, er rapportert hos pasienter som har tatt zolpidem og ikke vært helt våkne. Disse hendelsene kan oppstå etter første eller eventuell senere bruk av zolpidem. Avbryt behandlingen umiddelbart dersom en pasient opplever kompleks søvnatferd på grunn av fare for pasienten og andre (se pkt. 4.3 og 4.8). Inntak av alkohol eller andre CNS-dempende midler samtidig med zolpidem synes å øke risikoen for slik atferd, og det samme gjelder for bruk av zolpidem i doser som er høyere enn anbefalt maksimal dose.

Risiko ved samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av Zolpidem Dune og opioider kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør samtidig forskrivning av sedativa, som benzodiazepiner, eller legemidler som Zolpidem Dune og opioider forbeholdes pasienter der alternativ behandling ikke er mulig.

Dersom Zolpidem Dune blir forskrevet samtidig med opioider, bør kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive dose benyttes (se også generelle doseanbefalinger i pkt. 4.2).

Pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne forbindelsen anbefales det sterkt å informere pasientene og pårørende om å være oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Det må også tas hensyn til at angst og agitasjon er beskrevet som tegn på ukompensert respiratorisk svikt.

Pasienter med langt QT -syndrom

Som en forholdsregel, bør nytte/risiko forholdet av behandling med zolpidem hos pasienter med kjent lang QT-syndrom vurderes nøye.

Spesielle pasientgrupper

- Eldre eller svekkede pasienter bør gis en lavere dose, se anbefalt dose (pkt. 4.2). På grunn av den muskelavslappende virkningen er det fare for fall og påfølgende lårhalsbrudd spesielt for eldre pasienter når de står opp om natten.
- Selv om det ikke er nødvendig med justert dose for pasienter med nyresvikt, bør man utvise forsiktighet (se pkt. 5.2).
- Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler bør gis med særskilt forsiktighet hos pasienter med tidligere alkohol- eller stoffmisbruk. Disse pasientene må være under særskilt tilsyn når de gis Zolpidem Dune fordi de står i fare for habituering og psykologisk avhengighet.

- Nedsatt leverfunksjon: Se anbefalinger under "Dosering og administrasjonsmåte (pkt. 4.2).

Zolpidem Dune inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Zolpidem Dune inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig inntak med alkohol.

Bruk i kombinasjon med alkohol kan forsterke den sedative effekten. Dette påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner.

CNS-depressive legemidler:

Den depressive effekten på sentralnervesystemet kan forsterkes ved samtidig bruk av antipsykotiske midler, hypnotika, anxiolytika, sedativa, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptiske legemidler, anestetika og sederende antihistaminer. Samtidig bruk av zolpidem med disse legemidlene kan øke søvnighet og nedsatt psykomotorisk funksjon neste dag, inkludert nedsatt evne til å kjøre bil (se pkt. 4.4 og pkt. 4.7). I tillegg ble isolerte tilfeller av synshallusinasjoner rapportert hos pasienter som tok zolpidem samtidig med antidepressiva, inkludert bupropion, desipramin, fluoksetin, sertralin og venlafaksin.

Samtidig administrasjon med fluvoksamin kan øke blodnivåene av zolpidem, og anbefales ikke.

Det ikke er beskrevet noen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner med selektive serotoninreopptakshemmere (fluoksetin og sertralin) (se pkt. 4.4).

Sentralvirkende analgetika (opioider) kan forsterke euforien som fører til økt psykisk avhengighet.

Opioider:

Samtidig bruk av beroligende medisiner som benzodiazepiner eller relaterte legemidler som Zolpidem Dune og opioider øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-dempende effekt. Doseringen og varigheten av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

CYP450 inhibitorer/induktor

Substanser som hemmer cytokrom P450 kan øke aktiviteten til visse hypnotika, som zolpidem.

Zolpidem metaboliseres via flere cytokrom P450 enzymer, det viktigste er CYP3A4 med bidrag av CYP1A2.

Rifampicin induserer metabolismen av zolpidem, som fører til en reduksjon av maksimal plasmakonsentrasjonen med ca. 60 % og potensielt reduksjon i effekten. Lignende effekt kan også forventes med andre sterke indukere av cytokrom P450-ensymer.

Den farmakodynamiske effekten av zolpidem reduseres når zolpidem administreres samtidig med en CYP3A4-induktor som rifampicin og johannesurt.

Johannesurt har vist å ha en farmakokinetisk interaksjon med zolpidem. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC var redusert (med henholdsvis 33,7 % og 30,0 %) når zolpidem ble administrert med johannesurt, sammenlignet med zolpidem administrert alene. Samtidig administrering av johannesurt kan redusere blodnivåene av zolpidem. Samtidig bruk anbefales ikke.

Legemidler som hemmer aktiviteten til bestemte leverenzymmer (spesielt CYP3A4) kan føre til økt plasmakonsentrasjon og forsterke effekten av zolpidem. Samtidig administrasjon med ciprofloxacin kan øke blodnivåene av zolpidem, og anbefales ikke.

Ketoconazole hemmer metabolismen av zolpidem med CYP3A4 i leveren, og resulterer i økt effekt av zolpidem. Samtidig administrasjon av zolpidem og ketokonazol (200 mg to ganger daglig), en potent CYP3A4 inhibitor, førte til forlenget zolpidem halveringstid, økte total AUC, og redusert tilsynelatende oral clearance, sammenlignet med zolpidem og placebo. Total AUC for zolpidem økte med 83 % når zolpidem ble administrert sammen med ketokonazol, sammenlignet med zolpidem alene. En rutinemessig dosejustering av zolpidem anses ikke som nødvendig, men pasientene bør gjøres oppmerksomme på at bruk av zolpidem sammen med ketokonazol kan forsterke de sedative effektene.

Når zolpidem ble administrert samtidig med itraconazol (en CYP3A4 inhibitor), ble det ikke sett signifikant påvirkning av farmakokinetikk og farmakodynamikk. Den kliniske relevansen av disse resultatene er ukjent. Itraconazol og flukonazol påvirker ikke metabolismen til zolpidem i leveren, så disse legemiddeleene bør foretrekkes.

Kombinasjonen av Zolpidem Dune og muskelavslappende midler kan øke den muskelavslappende effekten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Zolpidem bør ikke brukes under graviditet.

Det foreligger ikke tilstrekkelig data til at det kan gjøres en vurdering av sikkerheten til zolpidem under graviditet.

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på reproduksjonstoksisitet. Zolpidem krysser placenta.

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditetsutfall) samlet fra kohortstudier har ikke gitt holdepunkter for økt forekomst av misdannelser etter eksponering for benzodiazepiner eller benzodiazepin-liknende substanser i første trimester. Enkelte kasus-kontrollerte studier har derimot rapportert om økt insidens av leppe- og ganespalte etter bruk av benzodiazepiner under graviditet.

Tilfeller av redusert fosterbevegelse og endringer i fosterets hjerterefrekvens har blitt beskrevet etter bruk av benzodiazepiner eller benzodiazepin-liknende substanser under andre og tredje trimester. Dersom produktet foreskrives til en kvinne i fertil alder, bør hun rådes til å kontakte lege for å avslutte behandlingen dersom hun planlegger å bli gravid eller mistenker at hun er gravid.

Bruk av zolpidem sent i svangerskapet eller under fødselen kan påvirke det nyfødte barnet, for eksempel i form av hypotermi, hypotoni, problemer med å mate barnet (såkalt 'floppy infant syndrome') og respirasjonsdepresjon, forårsaket av den farmakologiske effekten til produktet. Tilfeller av alvorlig neonatal respirasjonsdepresjon er rapportert.

Nyfødte av mødre som har brukt beroligende midler / hypnotika over en lengre periode i siste del av svangerskapet, kan ha utviklet fysisk avhengighet til produktet, og det er en risiko for at de vil få abstinenssymptomer i tiden etter at de er født. Hensiktsmessig overvåkning av den nyfødte i tiden etter fødsel er anbefalt.

Amming:

Små mengder zolpidem vises i morsmelk. Det anbefales derfor ikke at ammende mødre bruker zolpidem, fordi effekten på babyen ikke er undersøkt. Det foreligger ikke tilstrekkelig data til at det kan gjøres en vurdering av sikkerheten til zolpidem under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zolpidem Dune har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Sjåfører og maskinoperatører bør advares om at, som for andre hypnotika, er det en risiko for søvnighet, forlenget reaksjonstid, svimmelhet, tretthet, sløret-/dobbeltsyn, redusert årvåkenhet og evne til å kjøre bil om morgenen dagen etter behandling (se pkt. 4.8). For å minimere risikoen for dette anbefales det å hvile minst 8 timer etter inntak av zolpidem og før kjøring, bruk av maskiner eller arbeid i høyden.

Nedsatt kjøreevne og atferd som «å kjøre i søvne» har forekommet ved bruk av zolpidem alene i terapeutiske doser.

Videre gir samtidig administrasjon av zolpidem sammen med alkohol og andre CNS-dempende midler økt risiko for slik atferd (se pkt. 4.4 og 4.5). Pasienter bør advares mot å bruke alkohol eller andre psykoaktive substanser når de tar zolpidem.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er angitt i tabellen under ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$; til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$; til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$; til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

Det er bevis for en dosesammenheng for reaksjoner assosiert med bruk av zolpidem, spesielt visse CNS- reaksjoner. Teoretisk burde det være færre reaksjoner dersom zolpidem tas umiddelbart før sengetid. De forekommer vanligvis hos eldre pasienter.

Organklassesytem	Frekvens				
	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Respirasjonsdepresjon	
Forstyrrelser i immunsystemet					Angioødem
Psykiatriske lidelser	Hallusinasjon Agitasjon Mareritt Depresjon (se pkt. 4.4) Numne følelser	Forvirring, irritabilitet, rastløshet, aggresjon somnambulisme, kompleks søvnatferd (se pkt. 4.4). Euforisk sinnstemning	Forstyrrelser i libido		Sinne Abnorm oppførsel Abstinenssymptomer (se pkt. 4.4) Flertallet av de psykiatriske bivirkningene er relatert til paradoksale reaksjoner. Vrangforestillinger er Psykose

Nevrologiske sykdommer	Døsighet, Hodepine, Svimmelhet, Forverret søvnløshet og kognitive lidelser som anterograd amnesi (amnesieffekter kan være assosiert med abnorm adferd) Døsighet dagen etter.	Parestesi Tremor Forstyrret oppmerksomhet Forstyrret tale Ataksi	Nedsatt bevissthetsnivå.		
Øyesykdommer		Diplopi, tåkesyn	Synssvekkelse		
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo				
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre og nedre luftveisinfeksjoner				
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme, oppkast, magesmerte				
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede leverenzymmer	Hepatocellulær, kolestatisk eller blandet leverskade. Se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4.		
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjoner	Utslett, hyperhidrose, pruritus.	Urtikaria		

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter	Artralgi Myalgi Muskelkramp er Nakkesmerter Muskelsvakhet			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Appetittforstyrrelse			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Tretthet		Endret ganglag. Fall (overveiende hos eldre pasienter og når zolpidem ikke er tatt som anbefalt) (se pkt. 4.4).		Legemiddeltolerance,

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å rapportere enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

I rapporter om overdosering med zolpidem alene eller sammen med andre CNS-dempende legemidler (inkludert alkohol), har svekkelse av bevissthet varierende fra somnolens til koma og fatalt utfall vært rapportert.

Individer har fullstendig kommet seg igjen etter overdoser med opptil 400 mg zolpidem, noe som er 40 ganger den anbefalte dosen.

Behandling:

Generelle symptomatiske og støttende tiltak bør brukes. Umiddelbar ventrikkelskylling bør gjøres dersom det er hensiktsmessig. Intravenøs væske bør administreres ved behov. Dersom det ikke er hensiktsmessig å tømme magen, bør aktivt kull gis for å redusere absorpsjon. Overvåking av respiratoriske og kardiovaskulære funksjoner bør vurderes. Beroligende legemidler bør ikke brukes selv om eksitasjon skulle oppstå.

Bruk av flumazenil kan vurderes ved alvorlige symptomer. Administrasjon av flumazenil kan bidra til at det oppstår nevrologiske symptomer (kramper). Ved behandling av overdose med ethvert legemiddel, bør man være oppmerksom på at det kan ha vært tatt mange midler.

Zolpidem har høyt distribusjonsvolum og proteinbinding, og hemodialyse og forsert diurese er derfor ikke effektive virkemidler.

Studier med hemodialyse hos pasienter med nyresvikt som mottar terapeutiske doser har vist at zolpidem ikke er dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzodiazepinlignende midler. ATC-kode: N05C F02

Zolpidem, et imidazopiridin, som binder selektivt til omega1-reseptorene som utgjør alfadelen til GABA-A-reseptorkomplekset. Benzodiazepiner binder ikke-selektivt til alle tre omega-reseptorene, men zolpidem binder fortrinnsvis til omega1-reseptoren.

Modulering av kloridionkanalen via denne reseptoren fører til den spesifikke beroligende effekten av zolpidem.

Den selektive bindingen av zolpidem til omega1 -reseptorer kan muligens forklare det nesten fullstendige fraværet av muskelavslappende og antikonvulsiv effekt hos dyr ved hypnotiske doser av zolpidem. Denne effekten vises vanligvis av benzodiazepiner, som ikke er selektive for omega1 reseptorer.

Opprettholdelsen av dyp søvn (trinn 3 og 4 langsom bølgesøvn) hos mennesker kan også forklares med den selektive omega1-bindingen av zolpidem.

Det er vist i eksperimentelle studier at det har sedativ effekt ved lavere doser enn det som kreves for å gi antikonvulsive, muskelavslappende eller angstdempende effekter. Disse effektene er assosiert med en spesifikk agonistisk effekt på sentrale reseptorer som hører til det GABA-omega (BZ1 og BZ2) makromolekulære reseptorkomplekset som modulerer åpningen av kloridionkanalen. Effektene av zolpidem kan reverseres av flumazenil, en benzodiazepinantagonist.

Randomiserte studier viste overbevisende evidens for effekten av 10 mg zolpidem.

I en randomisert dobbeltblindet studie med 462 ikke-eldre friske frivillige med forbigående insomni, reduserte 10 mg zolpidem gjennomsnittlig tid til innsovning med 10 minutter sammenlignet med placebo, mens for 5 mg zolpidem var denne tiden 3 minutter.

I en randomisert dobbeltblindet studie med 114 ikke-eldre pasienter med kronisk insomni reduserte 10 mg zolpidem gjennomsnittlig tid til innsovning med 30 minutter sammenlignet med placebo, mens for 5 mg zolpidem var denne tiden 15 minutter.

Hos enkelte pasienter kan en lavere dose på 5 mg være effektiv.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av zolpidem er ikke fastslått hos barn og ungdom under 18 år. En randomisert placebokontrollert studie med 201 barn i alderen 6-17 år som hadde insomni som var forbundet med ADHD klarte ikke å vise effekt av zolpidem 0,25 mg/kg/dag (høyst 10 mg/dag) sammenlignet med placebo. De mest vanlige bivirkningene som ble sett med zolpidem vs. placebo var for det meste av psykiatrisk eller nevrologisk karakter og inkluderte svimmelhet (23,5 % vs. 1,5 %), hodepine (12,5 % vs. 9,2 %) og hallusinasjoner (7,4 % vs. 0 %) (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten er på 70 % ved oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon nås ved mellom 0,5 og 3 timer etter inntak.

Distribusjon

Ved terapeutiske doser har zolpidem en lineær farmakokinetikk. Proteinbindingen utgjør ca. 92 %. Plasmahalveringstiden er ca. 2,4 timer (0,7 – 3,5 timer). Distribusjonsvolumet hos voksne er $0,54 \pm 0,02$ L/kg.

Eliminasjon

Alle metabolitter er farmakologisk inaktive (levermetabolisme), og utskilles i hovedsak i urin (56 %) og avføring (37 %). Det har ingen induserende effekt på leverensymer.

Eldre

Hos eldre mennesker er det observert reduksjon av clearance. Maksimal konsentrasjon øker med ca. 50 % uten noen signifikant økning i halveringstid (rundt 3 timer). Distribusjonsvolumet minsker til $0,34 \pm 0,05$ L/kg hos de aller eldste.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nysesvikt, med eller uten dialyse, er det en moderat reduksjon av clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med leversvikt er biotilgjengeligheten til zolpidem økt. Clearance minsker og eliminasjonshalveringstiden øker (ca. 10 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

-

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Hypromellose

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mg: Esker med 10, 20, 30 og 100 tabletter med PVC/aluminium blisterpakning á 10 tabletter.

10 mg: Esker med 7 tabletter in PVC/aluminium blisterpakning.

Esker med 10, 20, 30 og 100 tabletter med PVC/aluminium blisterpakning á 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dune Medicare ApS

Industriholmen 80,1.

DK-2650 Hvidovre

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 13-9556

10 mg: 13-9557

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.11.2014

10. OPPDATERINGSDATO

09.03.2023