

6. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Edluar, sublinguale resoribletter**

1. **D.SP.NR.**

27488

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Edluar

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver sublingual resoriblet indeholder 5 mg zolpidemtartrat.

10 mg

Hver sublingual resoriblet indeholder 10 mg zolpidemtartrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Sublinguale resoribletter.

5 mg

Hvid, rund, flad resoriblet med skrå kanter, som er ca. 7,5 mm i diameter med V præget på den ene side.

10 mg

Hvid, rund, flad resoriblet med skrå kanter, som er ca. 7,5 mm i diameter med X præget på den ene side.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Kortvarig behandling af insomni hos voksne.

Hypnotiske/sedative lægemidler er kun indiceret, når lidelsen er alvorlig, invaliderende eller udsætter patienten for ekstrem lidelse.

* 1. **Dosering og administration**

Varighed af behandlingen

Behandlingen bør være så kortvarig som muligt og må ikke vare mere end højst 4 uger inklusive nedtrapningsperioden.

Forlængelse ud over den maksimale behandlingsperiode bør ikke ske uden revurdering af patientens status, da risikoen for misbrug og afhængighed øges med behandlingsvarigheden (se pkt. 4.4).

Dosering

*Voksne*

Behandlingen skal tages som en enkeltdosis, og dosering må ikke gentages i løbet af den samme nat.

Den anbefalede daglige dosis for voksne er 10 mg, som skal tages umiddelbart før sengetid. Den laveste effektive dosis af zolpidem skal anvendes, og må ikke overstige 10 mg.

Den samlede dosis zolpidem må ikke overstige 10 mg hos nogen patient.

*Ældre (over 65 år) eller svækkede patienter*

Ældre eller svækkede patienter kan være særligt følsomme over for virkningen af zolpidem, og derfor anbefales en dosis på 5 mg. Denne dosis bør ikke overskrides.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med leverinsufficiens udskiller ikke lægemidlet ligeså hurtigt som personer med normal leverfunktion (se pkt. 5.2). Derfor skal disse patienter begynde med en dosis på 5 mg, og der skal udvises særlig forsigtighed til ældre patienter. Til voksne (under 65 år) må dosis kun øges til 10 mg i de tilfælde, hvor den kliniske respons er utilstrækkelig, og lægemidlet er veltolereret. Alvorlig leverinsufficiens er en kontraindikation (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Kronisk respirationsinsufficiens*

Hos patienter med kronisk respirationsinsufficiens anbefales en reduceret dosis (se pkt. 4.4 under ”Særlige patientgrupper”).

*Pædiatrisk population*

Zolpidem anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke er dokumentation for brug af lægemidlet i denne aldersgruppe. Den tilgængelige evidens fra placebo-kontrollerede kliniske studier er angivet i afsnit 5.1.

Administration

Til sublingual anvendelse.

Zolpidem virker hurtigt og bør derfor tages lige før sengetid, eller i sengen. Resoribletten bør placeres under tungen og skal holdes der, indtil den er opløst. Edluar bør ikke tages sammen med eller umiddelbart efter et måltid (se pkt. 5.2).

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for zolpidemtartrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Alvorlig leverinsufficiens.

Obstruktiv søvnapnø.

Myasthenia gravis.

Akut og/eller alvorlig respirationsinsufficiens.

Kompleks søvnadfærd efter at have taget zolpidem i anamnesen (se pkt. 4.4).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

***Generelt***

Årsagen til insomni bør om muligt identificeres. De underliggende faktorer bør behandles, før der ordineres et hypnotikum. Hvis insomnien ikke aftager efter 7-14 dages behandling, kan det betyde tilstedeværelsen af en primær psykisk eller fysisk lidelse, og patienten bør nøje kontrolleres med jævne mellemrum.

Generel information relateret til de virkninger, der er observeret efter administration af benzodiazepiner eller andre hypnotika, og som den ordinerende læge bør være opmærksom på, er beskrevet nedenfor.

***Behandlingsvarighed***

Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt (se pkt. 4.2), og bør ikke overstige 4 uger inkl. nedtrapning. Behandling ud over denne periode bør ikke ske uden en fornyet vurdering af patientens status.

Det kan være hensigtsmæssigt ved behandlingens start at informere patienten om, at behandlingen vil være af begrænset varighed og forklare præcis hvordan dosis bliver gradvist reduceret, når behandlingen stopper.

***Advarsler***

*Respirationsinsufficiens*

Da benzodiazepiner nedsætter respirationsfunktionen, bør der udvises forsigtighed ved ordinering af zolpidem til patienter med kronisk nedsat respirationsfunktion (se pkt. 4.8).

*Risici ved samtidig brug af opioider*

Samtidig brug af zolpidem og opioider kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af opioider forbeholdes patienter, der ikke har andre behandlingsalternativer.

Hvis det besluttes at ordinere zolpidem samtidigt med opioider, bør den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden bør være så kort som mulig (se også de generelle dosisanbefalinger i pkt. 4.2).

Patienten skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det på det kraftigste at informere patienten og pårørende om at være opmærksom på disse symptomer (se pkt. 4.5).

***Forsigtighedsregler***

*Psykose*

Hypnotika, som f.eks. zolpidem, anbefales ikke til primær behandling af psykoser.

*Amnesi*

Benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer kan fremkalde anterograd amnesi. Tilstanden opstår oftest flere timer efter indtagelse af præparatet. For at reducere risikoen skal patienterne sikre sig, at de kan få 8 timers uafbrudt søvn (se pkt. 4.8).

*Depression*

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer, såsom zolpidem, bør ikke anvendes uden passende behandling af depression eller angst i forbindelse med depression (selvmord kan udløses hos sådanne patienter).

Zolpidem bør administreres med forsigtighed til patienter med symptomer på depression. Selvmordstendens kan være til stede. På grund af muligheden for, at patienten med vilje tager en overdosis, bør den mindst tilgængelige mængde medicin udleveres til disse patienter. Præeksisterende depression kan afsløres ved brug af zolpidem. Da insomni kan være et symptom på depression, bør patienten evalueres igen, hvis insomnien varer ved.

*Selvmordstanker/selvmordsforsøg/selvmord og depression*

Nogle epidemiologiske studier viser en øget forekomst af selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord hos patienter med eller uden depression, som blev behandlet med benzodiazepiner og andre hypnotika, herunder zolpidem. En årsagssammenhæng er dog ikke fastslået.

Anvendelse til patienter med alkohol- eller medicinmisbrug i anamnesen: Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer bør kun gives med yderste forsigtighed til patienter med tidligere alkohol- eller medicinmisbrug. Disse patienter bør nøje overvåges under behandling med zolpidem, da der er risiko for tilvænning og afhængighed.

*Psykomotoriske forstyrrelser den efterfølgende dag*

I lighed med andre sedativa/hypnotika har zolpidem CNS-supprimerende effekt. Risikoen for psykomotorisk hæmning den efterfølgende dag, herunder en forringet evne til at føre motorkøretøj, er forhøjet, hvis:

* zolpidem tages mindre end 8 timer, før der udføres aktiviteter, som kræver mental årvågenhed (se pkt. 4.7)
* der tages en dosis, der overstiger den anbefalede dosis
* zolpidem administreres sammen med andre CNS-depressiva, andre lægemidler, der øger koncentrationen af zolpidem i blodet eller sammen med alkohol eller ulovlige stoffer (se pkt. 4.5).

Zolpidem skal tages som en enkeltdosis umiddelbart før sengetid, og dosering må ikke gentages i løbet af den samme nat.

*Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner*

Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, øget insomni, delirium og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme under behandling med benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer. Hvis sådanne bivirkninger skulle forekomme, skal man afbryde behandlingen. Disse reaktioner ses oftere hos ældre.

*Somnambulisme og associerede adfærdsmønstre*

Der er rapporteret kompleks søvnadfærd, herunder søvngængeri og lignende associeret adfærd som "søvn-kørsel", tilberedning og indtag af mad, udførelse af telefonopkald eller seksuel aktivitet, med manglende hukommelse af aktiviteterne hos patienter, som havde anvendt zolpidem og ikke var helt vågne. Denne adfærd kan forekomme efter den første dosis eller efterfølgende doser zolpidem. Anvendelse af alkohol og andre CNS-depressiva samtidig med zolpidem synes at forhøje risikoen for denne adfærd. Det samme gør sig gældende ved anvendelse af zolpidemdoser, som overstiger den anbefalede maksimale dosis. Behandling med zolpidem skal straks seponeres, hvis en patient oplever kompleks søvnadfærd pga. risiko for patienten og andre (se pkt. 4.3 og 4.8).

*Tolerance*

En vis nedsættelse af den hypnotiske virkning af sedativa/hypnotika som zolpidem kan opstå efter gentagen brug i et par uger.

*Afhængighed*

Anvendelse af zolpidem kan føre til misbrug og/eller fysisk eller psykisk afhængighed. Risikoen for afhængighed øges med dosis og behandlingsvarighed. Risikoen for misbrug og afhængighed er ligeledes større hos patienter med psykiatrisk lidelse og/eller alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen. Zolpidem bør anvendes med yderste forsigtighed hos patienter med nuværende eller tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

Disse patienter bør overvåges omhyggeligt, mens de behandles med hypnotika. Der kan ligeledes udvikles afhængig ved terapeutiske doser og/eller hos personer, som ikke har individuelle risikofaktorer.

Hvis der er udviklet fysisk afhængighed, vil pludselig ophør med behandlingen medføre abstinenssymptomer som f.eks. hovedpine, muskelsmerter, voldsom angst og anspændthed, rastløshed, konfusion, irritabilitet og insomni. I alvorlige tilfælde kan der forekomme derealisation, depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og prikken i ekstremiteter, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt, hallucinationer, delirium eller epileptiske anfald.

*Rebound insomni*

Ved behandlingsophør med et hypnotikum kan der forekomme et forbigående syndrom, hvor de symptomer, som førte til behandling med benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer, vender tilbage i forstærket grad. Det kan være ledsaget af andre reaktioner, herunder humørsvingninger, angst og rastløshed.

Det er vigtigt, at patienten er klar over risikoen for rebound insomni for at minimere ængstelsen ved disse symptomer i tilfælde af, at de skulle opstå, når behandlingen nedtrappes.

For korttidsvirkende benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer er der tegn på, at abstinenssymptomer kan blive manifest inden for doseringsintervallet, specielt hvis dosis er høj.

Da rebound insomni med større sandsynlighed vil forekomme efter pludselig seponering af behandlingen, anbefales det at dosis nedsættes gradvist.

*Svære skader*

På grund af dets farmakologiske egenskaber kan zolpidem forårsage døsighed og nedsat opmærksomhedsniveau, hvilket kan medføre faldulykker og som følge deraf alvorlige skader (se pkt. 4.8).

*Særlige patientgrupper*

Ældre eller svækkede patienter bør gives en lavere dosis: Se dosisanbefaling (se pkt. 4.2).

På grund af den muskelafslappende og sedative virkning er der risiko for fald og dermed skader, især hos ældre patienter, når de står op om natten.

Selvom dosisjustering ikke er nødvendig, bør der udvises forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende stoffer er ikke indiceret til behandling af patienter med alvorlig leverinsufficiens, da de kan forårsage encefalopati.

*Patienter med langt QT-syndrom*

Som en sikkerhedsforanstaltning bør benefit/risk-forholdet for behandling med zolpidem nøje overvejes hos patienter med kendt medfødt langt QT-syndrom. Da et *in vitro* kardio-elektrofysiologisk studie har vist, at zolpidem er mulig årsag til QT-forlængelse, kan mulige følger hos patienter med langt QT-syndrom ikke udelukkes.

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der bør udvises forsigtighed, hvis andre psykoaktive lægemidler anvendes.

Samtidig adminstration af muskelrelaksantia kan øge virkningen af muskelrelaksantia og øge risikoen for fald, specielt hos ældre patienter og ved højere dosis (se pkt. 4.4).

*Alkohol*

Zolpidem bør ikke tages i kombination med alkohol. Den sedative virkning kan forstærkes, når præparatet benyttes i kombination med alkohol. Dette påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

*Kombination med CNS-supprimerende stoffer*

Den CNS-supprimerende effekt kan potenseres ved samtidig brug af antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa/muskelafslappende midler, antidepressiva, narkotiske analgetika, antiepileptika, anæstetika og sederende antihistaminer. Samtidig brug af zolpidem og disse lægemidler kan derfor medføre øget døsighed og psykomotorisk hæmning den efterfølgende dag, herunder forringet evne til at føre motorkøretøj (se pkt. 4.4 og pkt. 4.7).

Isolerede tilfælde af synshallucinationer blev endvidere rapporteret hos patienter, der tog zolpidem sammen med antidepressiva herunder bupropion, desipramin, fluoxetin, sertralin og venlafaxin.

Samtidig brug af fluvoxamin kan øge blodets indhold af zolpidem. Samtidig brug frarådes.

Derfor skal der udvises forsigtighed, når zolpidem anvendes i kombination med andre CNS-deprimerende lægemidler (se pkt. 4.8 og 5.1).

For narkotiske analgetika kan øgning af eufori også forekomme, hvilket kan forstærke den psykologiske afhængighed.

*Opioider*

Samtidig brug af sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende lægemidler, såsom zolpidem, med opioider, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-undertrykkende virkning. Doseringen og behandlingsvarigheden af samtidig brug skal begrænses (se pkt. 4.4).

*CYP450-hæmmere og -induktorer*

Zolpidem metaboliseres af visse cytokrom P450-enzymer. Det vigtigste enzym er CYP3A4, men CYP1A2 er også involveret. Stoffer, der hæmmer cytokrom P450 kan øge plasmakoncentration og forstærke virkningen af zolpidem.

Rifampicin inducerer metaboliseringen af zolpidem, hvilket medfører en reduktion af den maksimale plasmakoncentration på ca. 60% og muligvis tab af terapeutisk effekt. Lignende virkninger kan også forventes i forbindelse med andre kraftige induktorer af cytokrom P450-enzymer såsom carbamazepin, phenytoin og perikon; samtidig brug anbefales ikke.

Der er observeret farmakokinetisk interaktion mellem prikbladet perikon og zolpidem. Gennemsnitlig Cmax og AUC blev reduceret (henholdsvis 33,7 og 30,0% lavere) for zolpidem, når det blev administreret samtidig med prikbladet perikon sammenlignet med, når zolpidem blev administreret alene. Samtidig administration af prikbladet perikon kan nedsætte blodets indhold af zolpidem. Samtidig brug anbefales ikke.

Interaktion med grapefrugtjuice (hæmmer af cytochrome P450-enzymer) kan forekomme.

Forbindelser, der hæmmer leverenzymerne (især CYP3A4), kan øge plasmakon-centrationen og øge zolpidems aktivitet. Samtidig brug af ciprofloxacin kan øge koncentrationen af zolpidem i blodet. Samtidig brug anbefales ikke.

Samtidig administration af zolpidem og ketoconazol (200 mg to gange dagligt), en potent CYP3A4-hæmmer, forlængede zolpidems eliminationshalveringstid, øgede total AUC og nedsatte den tilsyneladende orale clearance, når det blev sammenlignet med zolpidem og placebo. Total AUC for zolpidem øgedes med 83% ved samtidig administration med ketokonazol, sammenlignet med zolpidem alene.

Det er ikke nødvendigt at foretage en rutinemæssig dosisjustering, men patienten skal informeres om, at den sedative effekt kan øges, når ketoconazol og zolpidem anvendes samtidig.

Når zolpidem blev administreret samtidig med itrakonazol (en CYP3A4-hæmmer), blev dets farmakokinetik og farmakodynamik imidlertid ikke ændret signifikant. Den kliniske relevans af disse resultater er ukendt.

Andre: Der blev ikke observeret nogen signifikante farmakokinetiske interaktioner, når zolpidem blev administreret sammen med haloperidol, chlorpromazin, itraconazol, digoxin, ranitidin.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Oral administration af zolpidem i doser på 4, 20 og 100 mg base/kg eller ca. 5, 24 og 120 gange den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD) på basis af mg/m2 til rotter før og under parring, og herefter fortsat til hunrotter indtil dag 25 postpartum, medførte uregelmæssig østruscyklus og forlænget præcoitale intervaller, men førte ikke til nedsat fertilitet. Der blev ikke noteret nogen effekt på andre fertilitetsparametre. Nul-effekt dosis var 20 mg base/kg/dag (ca. 24 gange MRHD på basis af mg/m2).

Graviditet

Anvendelse af zolpidem anbefales ikke under graviditet.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet.

Zolpidem passerer placenta.

Hvis zolpidem er ordineret til en kvinde i den fødedygtige alder, bør hun opfordres til at kontakte egen læge vedrørende seponering af lægemidlet, hvis hun ønsker at blive eller har mistanke om at være gravid.

En stor mængde data om gravide kvinder (mere end 1.000 graviditeter) indsamlet fra kohorte studier har ikke påvist tegn på øget forekomst af misdannelser efter eksponering for benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer i graviditetens første trimester. Imidlertid er der i visse *case-control*-studier observeret en øget forekomst af læbe-ganespalte ved brug af benzodiazepiner under graviditet.

Der er beskrevet tilfælde af reduceret fosterbevægelse og variabilitet i fosterets hjerterytme efter administration af benzodiazepiner i anden og/eller tredje trimester af graviditeten.

Administration af zolpidem i den sidste del af graviditeten eller under fødsel er blevet associeret med påvirkning af det nyfødte barn i form af f.eks. hypotermi, hypotoni (*floppy infant*-syndrom), amningsproblemer og respirationsdepression på grund af lægemidlets farmakologiske virkning. Der er rapporteret tilfælde af alvorlig neonatal respirationsdepression.

Derudover kan spædbørn, født af mødre, der tog benzodiazepinlignende præparater over en længere periode i løbet af den sidste del af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan være i risiko for at udvikle abstinenssymptomer i den post-natale periode. Relevant monitorering anbefales i den post-natale periode.

Amning

Zolpidem udskilles i små mængder i brystmælk. Zolpidem bør derfor ikke anvendes af ammende kvinder.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning

Edluar påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Som for andre hypnotika skal førere af motorkøretøj og maskinførere advares om, at der kan være risiko for døsighed, forlænget reaktionstid, svimmelhed, søvnighed, sløret syn / dobbeltsyn og nedsat årvågenhed og forringet køreevne morgenen efter behandlingen (se pkt. 4.8). For at minimere denne risiko anbefales en hvileperiode på mindst 8 timer mellem indtagelse af zolpidem og kørsel, anvendelse af maskiner og arbejde i højder.

Forringet køreevne og adfærd såsom ‘søvn-kørsel’ er forekommet med zolpidem alene ved terapeutiske doser.

Endvidere øger samtidig brug af zolpidem og alkohol eller andre CNS-supprimerende stoffer risikoen for en sådan adfærd (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5). Patienter skal advares mod at indtage alkohol eller andre psykoaktive stoffer, når de tager zolpidem.

* 1. **Bivirkninger**

De bivirkninger, der er angivet i tabellen nedenfor, er angivet efter følgende hyppigheder:

Meget almindelig (≥ 1 / 10); almindelig (≥ 1 / 100 til <1 / 10); ikke almindelig (≥ 1 / 1.000 til <1 / 100); sjælden (≥ 1 / 10.000 til <1 / 1.000); meget sjælden (<1 / 10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Der er evidens for, at bivirkninger i forbindelse med brug af zolpidem er dosisrelaterede, særligt hvad angår bivirkninger i centralnervesystemet. Teoretisk skulle de være mindre, hvis zolpidem tages umiddelbart før sengetid. De er mest hyppige hos ældre patienter.

| **Systemorgan­klasser i henhold til MedDRA databasen** |  | | ***Hyppighed*** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Almindelig*** | ***Ikke almindelig*** | | ***Sjælden*** | ***Meget sjælden*** | ***Ikke kendt*** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øvre og nedre luftvejs-infektioner |  | |  |  |  |
| Immun­systemet |  |  | |  |  | Angioneurotisk ødem |
| Metabolisme og ernæring |  | Appetitløshed | |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Hallucinationer, agitation, mareridt, afdæmpede følelser, depression (se pkt. 4.4) | Forvirring,  irritabilitet, rastløshed, aggressivitet, somnambulis­me (se pkt. 4.4 "Somnambulisme og associerede adfærdsmønstre"), kompleks søvnadfærd (f.eks. søvngængeri) (se pkt. 4.4), euforisk sindstilstand | | Libido-forstyrrelser |  | Vrangfore-stillinger, vrede, psykose, abnorm adfærd, afhængighed (abstinenssymptomer eller rebound effekt kan opstå efter behandlings­ophør), delirium (se pkt. 4.4). Størstedelen af de psykiatriske bivirkninger er relateret til paradoksale reaktioner. |
| Nerve­systemet | Døsighed, hovedpine, svimmelhed, øget insomni, kognitive forstyrrelser såsom anterograd amnesi: (amnesi kan være associeret med upassende adfærd) sløvhed den følgende dag | Ataksi, paræstesi, tremor, nedsat opmærksom­hed, taleforstyr­relser | | Nedsat bevidsthedsniveau |  |  |
| Øjne | Diplopi | Sløret syn | | Nedsat syn |  |  |
| Øre og labyrint | Vertigo |  | |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | |  | Respirationsdepression (se pkt. 4.4). |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter |  | |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Forhøjede leverenzymer | | Hepatocellu­lær, kolestatisk eller blandet leverskade (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4) |  |  |
| Hud og subkutane væv | Hudreaktioner | Udslæt, pruritus, hyperhidrose | | Urticaria |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Rygsmerter | Muskelsvag-hed, artralgi, myalgi, muskelspas-mer, nakkesmerter | |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed |  | | Paradoksale reaktioner, gangforstyr­relser, fald, (fortrinvis hos ældre patienter og i tilfælde, hvor zolpidem ikke blev taget i overensstemmelse med dosisanbe­falingerne) (se pkt. 4.4) |  | Tolerance over for lægemidlet |

*Amnesi*

Anterograd amnesi kan forekomme under terapeutiske doser, og risikoen øges ved højere doser. For at reducere risikoen skal patienterne sikre, at de vil være i stand til at have en uafbrudt søvn i 8 timer.

Virkningerne ved amnesi kan være forbundet med upassende adfærd (se pkt. 4.4).

*Depression*

Allerede eksisterende depression kan vise sig under brug af benzodiazepiner eller benzodiazepinlignende stoffer (se pkt. 4.4).

*Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner*Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, øget insomni, hallucinationer, psykoser, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende midler. Sådanne reaktioner er mere sandsynlige hos ældre (se pkt. 4.4).

*Afhængighed*Anvendelse (selv i terapeutiske doser) kan føre til fysisk afhængighed: Afbrydelse af behandlingen kan resultere i abstinenssymptomer eller rebound fænomen (se pkt. 4.4.).

Psykisk afhængighed kan forekomme. Misbrug er blevet rapporteret hos misbrugere af flere lægemidler samtidig.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

* 1. **Overdosering**

Symptomer

I tilfælde af overdosering involverende zolpidem alene eller sammen med andre CNS-deprimerende stoffer (herunder alkohol), er der rapporteret nedsat bevidsthedsniveau, varierende fra døsighed til koma og fatal udgang er rapporteret.

Personer er blevet fuldstændig raske efter overdoser på op til 400 mg zolpidem, 40 gange den anbefalede dosis.

Behandling

Generelle symptomatiske og understøttende behandling bør iværksættes. Øjeblikkelig ventrikelskylning bør anvendes, hvor det findes passende. Intravenøse væsker skal gives efter behov. Hvis der ikke er nogen fordele ved tømning af maveindhold, skal der gives aktivt kul for at reducere absorption. Monitorering af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner på intensivafdeling skal overvejes. Sedativa bør ikke anvendes, selv ikke i tilfælde af excitation.

Brug af flumazenil kan overvejes, hvis der observeres alvorlige symptomer. Administration af flumazenil kan føre til udvikling af neurologiske symptomer (konvulsioner). Monitorering af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner bør overvejes.

Ved behandling af overdosering med ethvert lægemiddel, skal muligheden for, at flere præparater kan være blevet indtaget, tages i betragtning.

På grund af zolpidems høje distributionsvolumen og proteinbinding er hæmodialyse og forceret diurese ikke effektive foranstaltninger.

* 1. **Udlevering**

A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypnotisk og sedativ, benzodiazepin beslægtede lægemidler. ATC-kode: N 05 CF 02.

Zolpidem er et imidazopyridin, som bindes selektivt til omega-1-receptorer, der udgør alfa-1-underenheden i GABA-A receptorkomplekset.

Benzodiazepiner bindes non-selektivt til alle tre omega-receptorer, men zolpidem bindes fortrinsvis til omega1-receptoren. Modulering af chloridanionkanalen via denne receptor fører til zolpidems specifikke sedative virkning. Zolpidems selektive binding til omega1-receptorer kan muligvis forklare det næsten fuldstændige fravær af muskelrelakserende og antikonvulsiv effekt hos dyr ved hypnotiske doser af zolpidem. Denne effekt udvises sædvanligvis af benzodiazepiner, som ikke er selektive for omega1-receptorer. Opretholdelsen af dyb søvn (stadie 3 og 4 -*slow-wave*-søvn) hos mennesker kan ligeledes forklares ved zolpidems selektive omega1-binding.

I eksperimentelle undersøgelser er det vist, at det har sedative virkninger ved lavere doser end de, der er nødvendige for at udøve krampestillende, muskelrelakserende eller anxiolytiske virkninger. Disse virkninger kan modvirkes af flumazenil, der er en benzodiazepin-antagonist.

Zolpidem har vist sig at være effektiv ved kortvarig behandling af søvnløshed, karakteriseret ved vanskeligheder med søvninitiering.

De randomiserede studier viste kun overbevisende effekt ved 10 mg zolpidem.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie med 462 ikke-ældre raske forsøgspersoner med forbigående insomni nedsatte zolpidem 10 mg den gennemsnitlige tid til at falde i søvn med 10 minutter i forhold til placebo, mens gennemsnitstiden for zolpidem 5 mg var 3 minutter.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie med 114 ikke-ældre patienter med kronisk insomnia nedsatte zolpidem 10 mg den gennemsnitlige tid til at falde i søvn med 30 minutter i forhold til placebo, mens gennemsnitstiden for zolpidem 5 mg var 15 minutter.

Hos nogle patienter kan en lavere dosis på 5 mg være effektiv.

Samlet set, har zolpidem sublinguale resoribletter, ved en dosis på 10 mg, en kortere latenstid til vedvarende søvn på cirka 10 minutter, i forhold til standard tabletter indeholdende 10 mg.

Zolpidem fremmer også vedligeholdelsen af søvn. Der var ingen forskelle i søvnvedligeholdelses-effektparametrene (vågen efter søvn og samlet varighed af søvnen) mellem sublinguale og standard orale tabletter.

Pædiatrisk population

Zolpidems sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Et randomiseret placebokontrolleret studie med 201 børn i alderen 6-17 år med søvnløshed associeret med ADHD kunne ikke påvise en effekt af zolpidem 0,25 mg/kg/dag (med maksimum dosis 10 mg/dag) sammenlignet med placebo. Psykiske forstyrrelser og forstyrrelser i nervesystemet udgjorde de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger observeret med zolpidem *versus* placebo og omfattede svimmelhed (23,5% *versus* 1,5%), hovedpine (12,5% *versus* 9,2%) og hallucinationer (7,4% *versus* 0%) (se pkt. 4.2).

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Absorption

Zolpidem absorberes både hurtigt og har en hurtig hypnotisk effekt. Biotilgængeligheden efter peroral indgift er 70%. I det terapeutiske dosisområde er kinetikken lineær. Det terapeutiske plasmaniveau ligger mellem 80-200 ng/ml. Den maksimale plasmakoncentration med Edluar sublinguale resoribletter nås mellem 0,25 og 3,5 timer efter indgift. Mediantiden til Cmax var sammenlignelig med en konventionel tabletformulering. Dog var plasmakoncentrationerne ved 5-15 minutter højere med Edluar.

Gennemsnitlig AUC og Cmax blev reduceret med henholdsvis 12% og 34%, mens median tmax blev forlænget fra 1,0 til 1,75 timer, når Edluar blev administreret efter et måltid med højt fedtindhold. Halveringstiden forblev uændret (se pkt. 4.2).

Fordeling

Fordelingsvolumen hos voksne er 0,54 l/kg og falder til 0,34 l/kg hos ældre. Proteinbindingen er 92%. First-pass-metabolisering i leveren er ca. 35%. Det er påvist, at proteinbindingen ikke ændres ved gentagen indgift, hvilket tyder på, at zolpidem og dets metabolitter ikke konkurrerer om bindingssteder.

Elimination

Elimineringshalveringstiden er kort. Gennemsnitlig elimineringshalveringstid efter indgift af Edluar var 2,85 timer (5 mg) og 2,65 timer (10 mg). Zolpidems virkningsvarighed er op til 6 timer.

Alle metabolitter er farmakologisk inaktive og udskilles i urinen (56%) og i fæces (37%).

Forsøg har vist, at zolpidem ikke kan dialyseres.

*Særlige populationer*

Hos patienter med nyreinsufficiens, er der, uanset om patienterne er i dialyse eller ej, en moderat nedsat clearance. De øvrige farmakokinetiske parametre er ikke påvirket.

Hos ældre patienter og patienter med leverinsufficiens er biotilgængeligheden for zolpidem øget. Clearance er nedsat og elimineringshalveringstiden er øget (ca. 10 timer).

Da zolpidems plasmakoncentration hos ældre og hos patienter med leverinsufficiens er højere end normalt, vil dosis muligvis skulle justeres i disse patientgrupper (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hos patienter med levercirrhose er der observeret fem gange højere AUC og tre gange længere halveringstid.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (blanding af mikrokrystallinsk cellulose og silica, kolloid vandfri)

Silica, kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Saccharinnatrium

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

4 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium blister.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 60, 100 og 150 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 47607

10 mg: 47608

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. maj 2024